

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Sergij Goerdts)

Praktische Durchführung der extrakorporalen Photopherese (ECP) an
der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der
Universitätsmedizin Mannheim

Ein Vergleich von ECP-Behandlungen mit periphervenösem und
zentralvenösem Zugang

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Jasmin Hambsch
aus
Mannheim
2015

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Dr. h. c. Uwe Bicker
Referent: Prof. Dr. med. Claus-Detlev Klemke

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
TABELLENVERZEICHNIS.....	3
1 EINLEITUNG.....	4
1.1 Extrakorporale Photopherese	4
1.1.1 Geschichte und Ablauf der ECP.....	4
1.1.2 UVAR® XTST™ -System und alternatives Verfahren	5
1.1.3 Nebenwirkungen/ Sicherheitsprofil	7
1.1.4 Psoralene	8
1.1.5 Immunmodulatorische Wirkung der ECP	9
1.2 Kutane Lymphome.....	12
1.2.1 Epidemiologie und Klassifikation	12
1.2.2 Mycosis fungoides und Sézary Syndrom.....	13
1.2.3 Pathophysiologie von kutanen Lymphomen.....	17
1.2.4 Leitlinien/Anwendung der ECP	18
1.3 Graft- versus- Host Disease.....	18
1.3.1 Epidemiologie und Klassifikation der GvHD	18
1.3.2 Therapie	21
1.3.3 GvHD und ECP	21
1.4 Anwendung der ECP bei anderen Erkrankungen	22
1.4.1 Atopische Dermatitis	22
1.4.2 Skleromyxödem Arndt-Gottron	23
1.4.3 Bronchiolitis obliterans	24
1.4.4 Generalisierte Morphea/ Lichen sclerosus et atrophicus.....	25
1.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	26
2 MATERIAL UND METHODEN.....	27
2.1 Datenerhebung	27
2.2 Patientenkollektiv	28
2.3 Ablauf der ECP-Behandlungen.....	28
2.4 Das UVAR® XTST™ Photopherese-System	29
2.5 Beschreibung der möglichen Komplikationen bei der Behandlung mit der ECP.....	38
2.6 Faktoren, die bei der ECP-Behandlung zu berücksichtigen sind	41
2.7 Statistik	43

3	ERGEBNISSE	44
3.1	Behandlungsdaten der ECP.....	44
3.2	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	45
3.3	Praktische Durchführung der ECP-Behandlung.....	50
3.3.1	Den Behandlungsablauf betreffende Komplikationen.....	51
3.3.2	Das ECP-Gerät betreffende Komplikationen	52
3.3.3	Nebenwirkungen der ECP-Therapie und therapeutisches Vorgehen	52
3.4	Vergleich zwischen peripherem Zugang und Portzugang.....	55
3.4.1	Behandlungsdaten des gesamten Patientenkollektivs	55
3.4.2	Behandlungsdaten der Patienten mit beiden Zugängen.....	62
3.4.3	Vergleich der Komplikationen.....	65
3.5	Vergleich zwischen kleiner und großer Zentrifugenglockengröße.....	68
3.5.1	Behandlungsdaten des gesamten Patientenkollektivs	68
3.5.2	Behandlungsdaten der Patienten mit beiden Zentrifugenglocken	71
3.5.3	Vergleich der Komplikationen.....	74
3.6	Behandlungen mit Katheter	75
3.7	Vergleich der venösen Zugänge innerhalb eines Patienten (Fallbeispiel)....	76
3.7.1	Behandlungsdaten der 3 Zugangsarten	76
3.7.2	Komplikationshäufigkeit bei den Zugangsarten.....	79
3.8	Einfluss der Fettwerte auf die Behandlungsvariablen	80
3.9	Verlauf des Hämatokritwertes während der ECP- Behandlungsperiode.....	82
4	DISKUSSION	83
4.1	Überblick.....	83
4.2	Praktische Durchführung der ECP	83
4.2.1	Behandlungsdaten der ECP	83
4.2.2	Den Behandlungsablauf betreffende Komplikationen.....	86
4.2.3	Das ECP-Gerät betreffende Komplikationen	87
4.2.4	Nebenwirkungen bei der ECP	88
4.3	Zentralvenöser Zugang im Vergleich zum peripher venösen Zugang.....	91
4.3.1	Indikationen und Kontraindikationen für beziehungsweise gegen einen Port.....	91
4.3.2	Behandlungsdaten bei Portzugang	93
4.3.3	Aufgetretene Komplikationen beim Portzugang	95
4.3.4	Behandlungen mit Katheter	96
4.4	Unterschiede zwischen großer Zentrifuge und kleiner Zentrifuge	99
4.4.1	Behandlungsablauf.....	99
4.4.2	Aufgetretene Komplikationen	100
4.5	Fettwerte bei der ECP	100
4.6	Der Hämatokrit und die manuelle Rückführung	101
4.7	Einschränkungen dieser Arbeit	102
4.8	Empfehlung und Ausblick	102

5 ZUSAMMENFASSUNG.....	105
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	108
7 TABELLARISCHER ANHANG.....	125
8 LEBENSLAUF	128
9 DANKSAGUNG	129

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	Atopische Dermatitis
ADO	Arbeitsgemeinschaft für Dermatoonkologie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymocyte Globulin
APC	Antigenpräsentierende Zelle
BD Δ	Blutdruckdifferenz
BO	Bronchiolitis obliterans
CL	Kutanes Lymphom
CBCL	Kutanes B-Zell-Lymphom
Chol	Cholesterin
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
DC	Dendritische Zelle
ECP	Extrakorporale Photopherese
EDF	European Dermatology Forum
EKV	Extrakorporales Volumen
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FLC	Fluid Logic Controller
FLM	Fluid Logic-Modul
GvHD	Graft-versus-Host Disease
IE	Injektionseinheiten
IL	Interleukin
ISCL	International Society of Cutaneous Lymphomas
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
min	Minuten
8-MOP	8-Methoxypsoralen
NHL	Non-Hodgkin- Lymphom
NI	Niereninsuffizienz
NIH	National Institute of Health
ml	Milliliter
MF	Mycosis fungoides
PS	Polysaccharid
PTCL-NOS	Nicht spezifiziertes primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom
RKI	Robert Koch-Institut
SS	Sézary Syndrom
SZT	Stammzelltransplantation
TBV	Totales Blutvolumen
TGF- β	Tumor growth factor β
TNF α	Tumornekrosefaktor α
Trg	Triglyceride
Treg	Regulatorische T-Zellen
TVT	Tiefe Venenthrombose
UVA	Ultraviolettes Licht A
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Strukturformel von Methoxypsoralen	9
Abb. 2: Vereinfachte Darstellung der immunmodulierenden Wirkung der ECP	11
Abb. 3: Stadien der MF	14
Abb. 4: Histologisches Bild der MF	15
Abb. 5: Erythrodermie bei SS	17
Abb. 6: Aufteilung des Patientenkollektivs	28
Abb. 7: Ansicht des UVAR® XTS™ Photophoresesystems	30
Abb. 8: Aufbau der Zentrifuge und Prinzip der Auftrennung der Blutbestandteile	32
Abb. 9: Das Prinzip des Hämatokritsensors	32
Abb. 10: Aufbau des Photoaktivierungsmoduls	33
Abb. 11: Schematische Darstellung des ECP-Aufbaus	34
Abb. 12: Ablaufende Schritte in den Zyklen 1-5	35
Abb. 13: Ablaufende Schritte im letzten Zyklus	36
Abb. 14: Häufigkeit der verschiedenen Zugangswege für die ECP-Behandlung	45
Abb. 15: Aufteilung des Patientenkollektivs nach Diagnosen (n=52)	45
Abb. 16: Häufigkeit von Komplikationen bei den unterschiedlichen Zugangsarten	51
Abb. 17: Vergleich der Behandlungsdaten bei peripherem Zugang und bei Portzugang	59
Abb. 18: Korrelationen zwischen den Behandlungsdaten (peripher)	61
Abb. 19: Korrelation zwischen den Behandlungsdaten (Port)	62
Abb. 20: Vergleich der Behandlungsdaten bei peripherem Zugang und bei Portzugang	64
Abb. 21: Anteil der Behandlungen mit Komplikationen an allen Behandlungen	66
Abb. 22: Vergleich der Behandlungsdaten bei kleiner und bei großer Zentrifugenglocke	70
Abb. 23: Vergleich der Behandlungsdaten bei den beiden Zentrifugenglockengrößen	73
Abb. 24: Behandlungsdaten der verschiedenen Zugänge bei einem einzelnen Patienten (CTCL27)	78
Abb. 25: Vergleich der Behandlungsdaten zwischen Patienten mit erhöhten Fettwerten (n=3) und Patienten mit normalniedrigen Werten (n=3)	81
Abb. 26: Hämatokritverlauf bei 5 Patienten im Verlauf der ECP-Behandlung	82

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Klinische Daten der CTCL-Patienten	47
Tab. 2: Klinische Daten der GvHD-Patienten.....	48
Tab. 3: Klinische Daten der Patienten mit anderen Diagnosen	49
Tab. 4: Übersicht über die häufigsten Komplikationen der ECP-Behandlung.....	54
Tab. 5: Übersicht über die Nebenwirkungen der ECP-Behandlung.....	54
Tab. 6: Übersicht über die Behandlungsdaten bei peripherem Zugang und bei Portzugang, alle Patienten	60
Tab. 7: Übersicht über die Behandlungsdaten bei peripherem Zugang und bei Portzugang; Patienten mit beiden Zugangsarten.....	65
Tab. 8: Vergleich der Komplikationshäufigkeiten bei peripherem Zugang und bei Portzugang	67
Tab. 9: Vergleich der Behandlungsdaten zwischen den Zentrifugengrößen, alle Patienten ..	71
Tab. 10: Vergleich der Behandlungsdaten zwischen den Zentrifugengrößen, Patienten mit beiden Zentrifugenglockengrößen	74
Tab. 11: Komplikationen in Abhängigkeit von der Zugangsart (CTCL27).....	79
Tab. 12: ISCL/EORTC - Klassifikation von Mycosis fungoides und Sézary Syndrom	125
Tab. 13: Staging von MF und SS nach ISCL/EORTC.....	126

1 EINLEITUNG

1.1 Extrakorporale Photopherese

1.1.1 Geschichte und Ablauf der ECP

Die extrakorporale Photopherese (ECP) ist ein Verfahren, das erstmals 1987 von Edelson und Kollegen beschrieben wurde (Edelson et al., 1987). Das Grundprinzip der ECP besteht aus der Bestrahlung von extrakorporalen Blutbestandteilen durch UVA-Licht unter Verwendung eines photosensitiven Stoffes. Es handelt sich um ein Therapiekonzept, das von der erfolgreichen Therapie der kutanen Lymphome (CL) mit UVA-Bestrahlung abgeleitet wurde. Schon vor Edelson war bekannt, dass CTCL Patienten auf die Behandlung mit oralem Psoralen plus UVA Bestrahlung (PUVA) ansprechen (Scarisbrick, 2009). Die ECP wurde mit dem Ziel entwickelt, die immunmodulatorisch therapeutische Wirkung der Photochemotherapie der Haut auf die im Blut von Sézary Patienten zirkulierenden Tumorzellen auszuweiten. Durch die direkte UVA-Bestrahlung von peripheren Lymphozyten außerhalb des Körpers ist es außerdem möglich, die potentiellen Langzeitkomplikationen, die mit einer PUVA-Langzeitbehandlung assoziiert sind, wie zum Beispiel eine erhöhte Photosensitivität und eine sekundäre Hautkrebsentstehung (Stern et al., 1998) zu vermeiden beziehungsweise zu verringern. Durch die Rückinfusion von durch die Behandlung apoptotischen Leukozyten resultiert eine Induktion von Immuntoleranz und Immunmodulation (Edelson et al., 1987). Ursprünglich entwickelt für die Behandlung kutaner Lymphome und 1988 von der FDA auch für die Therapie dieser Erkrankung zugelassen, findet die ECP heute auch Anwendung bei anderen immunologisch bedingten und schwer behandelbaren Hauterkrankungen, wie zum Beispiel Graft-versus-Host Disease, Abstoßungsreaktionen von Herztransplantaten, Sklerodermie oder atopischer Dermatitis (Knobler et al., 2014; McKenna et al., 2006). Die Photopherese führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und kann die Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten, die keine adjuvante Therapie erhalten, verlängern (Heald et al., 1990; Zic et al., 1996). Nachteile der ECP stellen die hohen Kosten, sowie der hohe praktische Arbeitsaufwand dar (Maeda, 2009). Mittlerweile gibt es über 200 Zentren weltweit und mehr als 35 Zentren in Deutschland, die die ECP durchführen (Knobler et al., 2009).

Heutzutage läuft die ECP im Wesentlichen in 3 Schritten ab:

1. Sammlung von mononuklearen Zellen (= Leukapherese) aus dem peripheren Blut
2. Bestrahlung der Zellen mit langwelligem UVA-Licht bei gleichzeitiger Anwesenheit von 8-Methoxypsoralen (8-MOP)
3. Reinfusion des Leukozytenfilms (Schooneman, 2003).

Zuerst wird eine Kubitalvene mit einer Dialylenadel punktiert und der Patient mit dem ECP-Gerät (UVAR® XTS™, Therakos, Inc. Johnson & Johnson; Raritan, USA) konnektiert. Über diesen Zugang wird dem Patienten in 3 - 6 Sammelzyklen jeweils etwa 250 ml Vollblut bei einem Zugvolumen von 15-40 ml/min entnommen. Dieses Vollblut wird in eine Zentrifugenschale (125 ml oder 225 ml fassend) geleitet, in der nach Eintritt des mit Antikoagulans versetzten Blutes die Zentrifugation in der ECP-Maschine beginnt. Bei Geschwindigkeiten von über 4500 Umdrehungen pro Minute erfolgt die Auftrennung des Vollblutes in Erythrozyten, eine Leukozyten/Lymphozyten-angereicherte Fraktion (buffy coat, ungefähr 60-80 ml pro Entnahmezyklus) und Plasma. Der zentrale buffy coat, der von unten nach oben aus Plättchen, Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten besteht, bildet zusammen mit etwas Plasma und einigen Erythrozyten den Leukozytenfilm. Dieser wird in einen Sammelbeutel geführt, während der Rest der Erythrozyten und ein Großteil des Plasmas dem Patienten am Ende jedes Sammelzyklus reinfundiert werden (Wehrli, 2011). Anschließend wird ein weiterer Sammelzyklus initiiert.

Nach Abschluss aller Sammelzyklen wird der Leukozytenfilm (= buffy coat) photoaktiviert. Dafür wird direkt vor der Photoaktivierung von der verantwortlichen ECP-Schwester die passende 8-MOP- Dosis (= ml abschließendes Behandlungsvolumen \times 0,017) über einen Injektionsport in den Sammelbeutel gegeben (Therakos, 1998) (siehe Material und Methoden).

In der Regel wird die ECP in 2-4 wöchentlichen Abständen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Die Frequenz kann aber je nach Ansprechen und Art der behandelten Krankheit erhöht werden (McKenna et al., 2006). Das Verfahren dauert insgesamt 3 bis 4 Stunden mit einer durchschnittlichen Photoaktivierungszeit von 45 Minuten. Während des Prozesses werden schätzungsweise 5 Milliarden Leukozyten, bestehend aus Lymphozyten; Monozyten und Neutrophilen, mit 8-MOP und UVA behandelt und dem Patienten danach sofort wieder in einem geschlossenem System zugeführt. Die behandelten Leukozyten entsprechen in etwa 15% der Gesamtleukozyten (Just and Knobler, 2009; Lee and Garro, 1989). Die ECP kann kontinuierlich über mehrere Jahre hinweg durchgeführt werden. Voraussetzung ist ein venöser Zugang, sei es nun peripher oder zentralvenös durch Port oder Katheter. Während und nach der Behandlung werden die Patienten dazu angehalten, Sonnenbrillen mit UVA Filtern zu tragen, da MOP die Sensitivität der Netzhaut und der Linse auf sichtbares Licht erhöht (Glew et al., 1980; Therakos, 1998).

1.1.2 UVAR® XTS™ -System und alternatives Verfahren

Das UVAR-System (Therakos, Inc. Johnson & Johnson; Raritan, USA), das von Edelson und Kollegen eingeführt wurde, ist heute von dem vollautomatischem UVAR® XTS™ Photopherese-System von Therakos abgelöst worden. Wurde zu Beginn der 90er Jahre 8-MOP noch oral eingenommen und anschließend die Leukapherese durchgeführt, so hat man jetzt ein Verfahren entwickelt, das die systemisch toxischen Wirkungen von oralem 8-MOP vermeidet. Seit der Zulassung

durch die FDA im Jahr 2000 wird die Methoxsalen-Lösung (UVADEX®, Therakos, Inc. Johnson & Johnson; Raritan, USA) direkt in den Leukozytensammelbeutel gegeben, bevor die Bestrahlung mit UVA (1-2 J/cm²) beginnt (Knobler and Trautinger, 1996). Auf der einen Seite werden so die systemischen Nebenwirkungen von oralen Psoralenen, wie zum Beispiel Übelkeit und schwankende Blutkonzentrationen durch individuelle Pharmakokinetik vermieden (Therakos, 1998). Auf der anderen Seite ist bei extrakorporaler Zugabe von 8-MOP nur 1/250-1/500 der oralen Dosis nötig (Schooneman, 2003).

Das UVAR® XTS™ und das CELLEX™ Photopherese-System von Therakos sind die einzigen geschlossenen ECP-Geräte, die kommerziell erworben werden können. Das UVAR® XTS™ ist das am häufigsten zur Anwendung kommende Gerät (Scarisbrick, 2009). Das Gerät der 3. Generation (THERAKOS™ CELLEX™ Photopherese System), vorgestellt 2009, kann die Behandlungszeit durch die Möglichkeit eines 2-Kanülen Modus bei gleichzeitiger Verringerung des extrakorporalen Volumens verkürzen und zeigt trotzdem eine bessere Trennung des buffy coats (Bisaccia et al., 2009; Liu et al., 2013). Eine aktuelle Studie zeigt außerdem, dass die Sammlung von Lymphozyten und Monozyten beim CELLEX™ Photopherese-System deutlich effizienter ist (Liu et al., 2013). Außerdem ist das Photopheresesystem CELLEX™ funktionell verbessert worden und beinhaltet nun Funktionen wie ein optimales Flüssigkeits- und Blutvolumenmanagement und eine anwenderfreundlichere Bedienoberfläche, die trotz des vollautomatischen Behandlungsablaufes im Bedarfsfall eine problemlose manuelle Intervention ermöglicht. Diese Optimierungen des Behandlungsgerätes eröffnen besser auf den Patienten abgestimmte Behandlungsmöglichkeiten, verkürzen die Behandlungszeit des Patienten und erlauben die Anwendung der ECP auch bei Kindern und Patienten mit geringerem Hämatokrit (Bisaccia et al., 2009; Hillen et al., 2010; Knobler et al., 2014; Liu et al., 2013).

Es gibt auch ein alternatives offenes Verfahren zum geschlossenen Therakos-Photopherese-System. Bei diesem Verfahren wird die Behandlung in zwei unabhängige Schritte aufgeteilt, nämlich den der Sammlung der mononuklearen Zellen durch einen Zellseparator (zum Beispiel durch den COBE Spectra cell separator, Lakewood, CO, USA) und den der anschließenden UVA-Bestrahlung durch einen UVA-Bestrahler (zum Beispiel durch den UV-MATIC- Bestrahler, Vilbert-Lourmat, Marnela- Vallée, France). Die gesammelten mononuklearen Zellen werden mit Kochsalz oder autologem Plasma verdünnt, 8-MOP wird manuell dazugegeben und die Zellsuspension wird in einen für die UVA-Bestrahlung geeigneten sterilen Beutel umgefüllt (Hautmann et al., 2012). Anschließend erfolgen die etwa 20-minütige Bestrahlung der Zellen mit 2 J/cm² und die Rückinfusion der Zellen über ein Bluttransfusionsset.

Vorteile dieser Methodik liegen in der höheren Menge an gesammelten mononuklearen Zellen, in dem niedrigeren extrakorporalen Volumen von 100-150 ml und in einem geringeren Hämatokrit-Wert des buffy coats von 0,9-1,2% im Vergleich zu 2,2% beim UVAR® XTS Therakos-System (Andreu et al., 1994; Schooneman,

2003). Da Erythrozyten die Bestrahlung der Leukozyten erschweren, wird durch die höhere Homogenität des buffy coats der Bestrahlungsvorgang erleichtert (Wehrli, 2011). Zielwert des Hämatokrits, um ein optimales Endergebnis zu erhalten, ist ein Wert unter 2% (Jacob et al., 2003). Ein weiterer wesentlicher Vorteil sind die erheblich geringeren Gerätekosten, die pro Behandlung für die Therapie aufgewendet werden müssen (Andreu et al., 1994). Dem gegenüber lassen sich allerdings die erhöhten Personalkosten und die Tatsache, dass das Verfahren nicht patientenfokussiert ist, als Nachteile anführen (Schooneman, 2003). Im Vergleich zur Behandlung mit dem UVAR® XTSTTM Photopherese-System, das sehr automatisiert abläuft, muss aufgrund der zwei Einzelschritte sehr viel manuell durchgeführt werden (Jacob et al., 2003). Als weiterer Nachteil lässt sich anführen, dass die Gefahr der Infektion des Patienten bei dieser Behandlungsform größer ist, da es sich nicht um einen geschlossenen Kreislauf handelt und somit die Blutbestandteile leichter kontaminiert werden können (Knobler et al., 2014). Außerdem gibt es nur sehr wenige Studien über eine Photochemotherapie mit diesem zweistufigen Verfahren und eine Behandlung ist nur in einigen Therapiezentren in Frankreich etabliert (Garban et al., 2005).

1.1.3 Nebenwirkungen/ Sicherheitsprofil

Insgesamt ist die ECP eine sehr sichere Therapieform, bei der Nebenwirkungen, und hierbei vor allem schwerwiegende, selten vorkommen (Gottlieb et al., 1996; Knobler et al., 2002; Knobler et al., 2014; Scarisbrick et al., 2008). Da viele Patienten jedoch wegen einer schweren Grunderkrankung behandelt und außerdem häufig Begleiterkrankungen haben, sind Komplikationen möglich. Die Gesamtzahl an Nebenwirkungen wird in allen Studien mit unter 5% beziffert. Am häufigsten treten Übelkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Fieber auf (Scarisbrick, 2009). Durch die Verwendung von flüssigem 8-MOP wurde das Auftreten von Übelkeit deutlich reduziert. Eine erhöhte Temperatur tritt vor allem 4-12 Stunden nach Reinfusion der behandelten Zellen (Baird and Wayne, 2009) auf und kann von einer vorübergehenden Erythrodermie begleitet sein (Chan, 2006). Gravierendere Nebenwirkungen stellen, wie bei jeder Apherese-Behandlung, Hypotonie, vasovagale Synkopen, eine lokal begrenzte Infektion der Punktionsstelle, Sepsis und Anämie dar (McLeod et al., 1999; Shelat, 2010). Diese sind allerdings selten.

Während bei einem Großteil der Apherese-prozeduren Citrat als Antikoagulanzen zur Anwendung kommt, wird bei der ECP Heparin verwendet (Lee and Arepally, 2012). Komplikationen der Citratgabe, vor allem Symptome der Hypocalzämie wie milde Dysästhesien, Tetanien, kardiale Arrhythmien oder epileptische Anfälle sowie andere Citrat- induzierte metabolische Abnormalitäten werden somit vermieden. Allerdings erhöht eine Heparin-Antikoagulation die Häufigkeit von Blutungskomplikationen (1-5%) (Arepally and Ortel, 2006), von Osteoporose (2-3% Risiko einer Wirbelkörperfraktur, wenn die Behandlung länger als einen Monat andauert) und kann zu einer heparininduzierten Thrombozytopenie führen (Dittberner et al., 2002;

Lee and Arepally, 2012). Allgemein ist zu beachten, dass es durch die Heparin-gabe zu einer veränderten Koagulation kommt.

Daraus resultieren auch die Ausschlusskriterien für Patienten, die mit ECP behandelt werden sollen. Patienten mit Nicht-Toleranz des extrakorporalen Volumenverlusts, mit einer Psoralen-Hypersensitivität sowie mit Komorbiditäten, die in einer Photosensitivität resultieren, sind für eine Behandlung mit der ECP auszuschließen. Ebenso abwägen muss man die Behandlung von Patienten mit Aphakie, da die 8-MOP- Lösung ein erhöhtes Risiko für Netzhautschäden birgt (Knobler et al., 2014). Weitere Kontraindikationen sind ein Körpergewicht von weniger als 40 kg (abhängig von der Maschinencharakteristik) oder Schwangerschaft. Allerdings ist das Körpergewicht keine absolute Kontraindikation und in begründeten Fällen lässt sich durch Modifikation des UVAR® XTS™ Photopherese-Systems die ECP auch bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg durchführen (Hillen et al., 2010; Worel and Leitner, 2012). Eine relative Kontraindikation stellen schlechte periphere Venenverhältnisse dar. Bei diesen Patienten kann die Anlage eines zentralvenösen Katheters oder die Implantation eines Ports hilfreich sein.

Im Gegensatz zur Chemotherapie oder der Therapie mit anderen immunsuppressiv wirksamen Medikamenten führt die ECP zu keiner generalisierten Immunsuppression, mit der Folge, dass opportunistische Infektionen oder Zweitmalignome nicht gehäuft vorkommen (Knobler et al., 2014). Bei GvHD Patienten, bei denen die Gabe von immunsupprimierenden Medikamenten indiziert ist, lässt sich ein steroidsparender Effekt der ECP nachweisen (Foss et al., 2005; Knobler et al., 2014) und oftmals wird auch eine Reduktion oder gar das Absetzen der immunsupprimierenden Medikamente möglich. Aus diesem Grund ist eine Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit dieser Medikation zu verzeichnen (Knobler et al., 2009; Worel and Leitner, 2012).

Aufgrund dieses günstigen Nebenwirkungsprofils ist die Behandlung mit der ECP vor allem bei den Patienten wertvoll, bei denen sonst nur hoch toxische alternative Therapieverfahren verfügbar sind.

1.1.4 Psoralene

Psoralene sind Pflanzenstoffe, die in mehr als 30 Pflanzen- und Obstarten gefunden werden können, wie zum Beispiel in Bischofskraut (*Ammi-majus*), Feigen, Limonen oder Pastinaken. Schon im alten Ägypten und in Überlieferungen von alten buddhistischen und indischen medizinischen Schriften lässt sich die Verwendung von Psoralen enthaltenden Pflanzen für Krankheiten wie Vitiligo nachweisen (Worel and Leitner, 2012). Nur die Kombination von Psoralen mit UVA- Bestrahlung mit Wellenlängen zwischen 320-400 nm hat sich als wirksam erwiesen (Gupta and Anderson, 1987). 8-MOP gehört zu der Substanzgruppe der Psoralene und wurde erstmals Ende der 1940er Jahre isoliert. Der genaue chemische Name dieser Substanz lautet 9-methoxy-7H-furo(3,2-g)[1]-benzopyran-7-one. Nach Aktivierung durch UVA-Licht bindet 8-MOP bevorzugt an Guanin- und Cytosin-Anteile der DNA, was zu einer Vernetzung dieser DNA-Abschnitte führt. Folgen sind eine Inhibierung

der DNA-Synthese und –Funktion und mitochondriale Schäden in der Zelle (Voss et al., 2010). Bei hohen Konzentrationen von 8-MOP werden auch die RNA-Synthese und Proteinsynthese beeinträchtigt. Diese Vorgänge führen zur Apoptoseinduktion der behandelten Zellen innerhalb von 24-48 Stunden (Bladon and Taylor, 1999; Voss et al., 2010). Zellen ohne Kerne, wie rote Blutkörperchen, werden nicht beeinflusst.

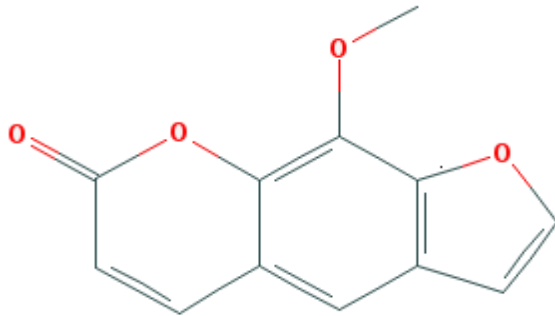


Abb. 1: Strukturformel von Methoxypsoralen

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID 4114, Source=Therapeutic Targets Database

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4114> (letztmalig aufgerufen am 8. September 2013)

1.1.5 Immunmodulatorische Wirkung der ECP

Die genaue therapeutische Wirkungsweise der Photopherese ist noch nicht ganz verstanden. Man weiß, dass der ECP eine immunmodulatorische Wirkung zuzuschreiben ist, ohne dass dabei, wie bei anderen immunsuppressiven Therapieverfahren beziehungsweise Medikamenten, eine generalisierte Immunsuppression ausgelöst wird. Es gibt experimentelle Hinweise auf eine antigenspezifische Immunmodulation beziehungsweise Toleranzinduktion (Maeda et al., 2005). Allerdings ist nicht ganz geklärt, wie die ECP auf der einen Seite eine Tumorerkrankung wie das CTCL erfolgreich behandelt und auf der anderen Seite T-Zell-Antworten bei autoimmunen Erkrankungen, wie zum Beispiel der GvHD, dämpfen kann. Wurde ursprünglich gemutmaßt, dass die Wirkung der ECP bei CTCL den hervorgerufenen Schäden an der DNA und der daraus resultierenden Apoptose der Leukozyten zuzuschreiben ist, so scheint heute diese Erklärung nicht mehr ausreichend, da nur 5-15% aller Lymphozyten während eines Behandlungszyklus behandelt werden und sich die ECP bei einer Vielzahl von Erkrankungen als wirksam erwiesen hat (Knobler et al., 2009; Knobler et al., 2014).

Heute wird angenommen, dass die Wirkung der ECP vor allem durch folgende 3 Mechanismen zu erklären ist:

- Bildung von tolerogenen dendritischen Zellen
- Veränderungen der T-Zell-Populationen
- Veränderungen in der Zytokinproduktion (Voss et al., 2010).

Von Marks und Fox (Marks and Fox, 1991; Marks et al., 1990) wurde Anfang der 90er Jahre erstmals gezeigt, dass die ECP zur Apoptose behandelter Lymphozyten

führt. Weitere Studien unterstützen die Hypothese, dass verschiedene T-Zell-Untergruppen durch die ECP apoptotisch werden (Bladon and Taylor, 1999; Wolnicka-Glubisz et al., 2010; Yoo et al., 1996). Bei der Apoptose der behandelten Leukozyten werden vermehrt tumorassoziierte Antigene und Phosphatidylserin an der Außenseite der Plasmamembran präsentiert. Dendritische Zellen erkennen diese Antigene, phagozytieren die apoptotischen Leukozyten und reifen daraufhin zu Antigen-präsentierenden Zellen (APC) heran (Voss et al., 2010). Vor allem in der Leber und Milz bilden sich tolerogene dendritische Zellen und es wird eine klonale zytotoxische Antwort induziert, die bei CTCL gegen die maligne T-Zell- Population gerichtet ist (Bladon and Taylor, 2006). Dadurch verringern sich die monoklonalen Tumorzellen in der peripheren Blutbahn behandelter CTCL Patienten (Knobler et al., 2009). Auch andere Zellpopulationen, wie die Monozyten, werden durch die ECP beeinflusst. So kommt es beispielsweise zu einer Vermehrung der zirkulierenden CD36+ Monozyten bei Patienten mit MF (Fimiani et al., 1997).

Weiterhin führt die ECP zu einer erhöhten Produktion von regulatorischen T-Zellen (Treg) (Aubin and Mousson, 2004; Maeda et al., 2005). In einem in-vivo Maus-Modell, bei dem Mäuse mit Kontakt- Hypersensitivität mit ECP- behandelte Leukozyten infundiert bekamen, konnte gezeigt werden, dass ECP die Bildung und Aktivität antigenspezifischer Treg anregt (Maeda et al., 2008). Regulatorische T-Zellen inhibieren Immunantworten und spielen eine bedeutende Rolle bei Autoimmunerkrankungen, GvHD und Transplantatabstoßung (Wood and Sakaguchi, 2003).

Im Laufe der Behandlung und parallel zur klinischen Verbesserung wird außerdem vermutlich das aus dem Gleichgewicht geratene Zytokinprofil wiederhergestellt (Klemke et al., 2006). Maeda und Kollegen (Maeda et al., 2008) konnten beispielsweise nachweisen, dass IL-10- Level nach ECP signifikant anstiegen. IL- 10 wiederum spielt eine bedeutende Rolle bei der Bildung von Treg, wirkt antiinflammatorisch, inhibiert die Effektorphase der Kontakthypersensitivität und hat einen Einfluss bei der Herunterregulierung der TH1 Zell-Antwort (Di Renzo et al., 2008; Voss et al., 2010). Während des Phagozytosevorgangs werden des Weiteren auf den dendritischen Zellen weniger costimulierende Moleküle, wie zum Beispiel CD40, CD80 oder CD68 exprimiert und die Sekretion weiterer antiinflammatorischer Zytokine, wie TGF- β oder TNF α , erhöht (Xia et al., 2009).

Bei der GvHD bewirkt die ECP eine Modifikation von Immunantworten, die ursächlich für die Graft- versus- Host Reaktionen sind. Die hervorgerufenen immunologischen Veränderungen beinhalten auch bei der GvHD eine massive Induktion der Apoptose von Lymphozyten (über 80% der bestrahlten Zellen), die Reifung von unreifen dendritischen Zellen zu aktiven Antigen-präsentierenden Zellen, eine starke Monozytenstimulation mit daraus resultierender erhöhter Produktion von Zytokinen (Di Renzo et al., 2005; Greinix et al., 2006; Wolnicka-Glubisz et al., 2010), eine Veränderung der CD4/CD8 T-Zell Ratio (Yamashita et al., 2006), Induktion von Treg und im Langzeiteffekt eine Veränderung des TH1/ TH2 Gleichgewichts (Foss et al., 2002). Endergebnis der Interaktion dieser verschiedenen Mechanismen ist eine

gezielte, nicht generalisierte Suppression der Immunantwort, eine daraus resultierende reduzierte Entzündungsreaktion und ein Wiederherstellen der Immunhomöostase. Allgemein lassen sich eine steroidsparende Wirkung der ECP und eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung postulieren (Flowers et al., 2008).

Trotz großer Anstrengung bleiben die exakten Mechanismen bei der ECP unklar. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die ECP zur Wiederherstellung einer aus dem Gleichgewicht geratenen Immunhomöostase führt, was bei einigen Krankheiten mit einer deutlichen klinischen Verbesserung einhergeht (Knobler et al., 2014; Scarisbrick, 2009).

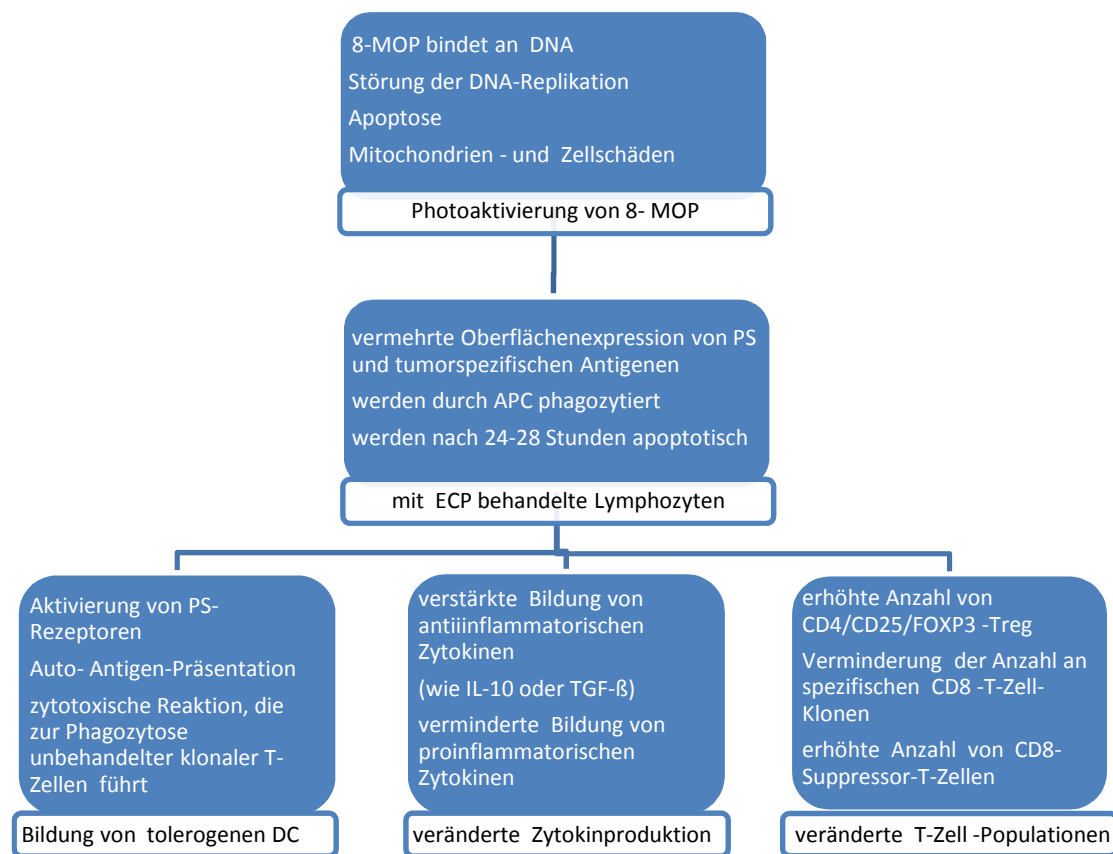


Abb. 2: Vereinfachte Darstellung der immunmodulierenden Wirkung der ECP
(modifizierte Abbildung nach (Voss et al., 2010))

1.2 Kutane Lymphome

1.2.1 Epidemiologie und Klassifikation

Kutane Lymphome (CL) gehören der Gruppe der extranodalen Non- Hodgkin Lymphome (NHL) an und sind nach gastrointestinalen Lymphomen die zweithäufigste Entität in dieser Gruppe. Ihre Inzidenz wird weltweit mit 1/100000 pro Jahr beziffert (Assaf et al., 2007). Man unterscheidet zwischen primären CL, die in der Haut entstehen und sekundären CL, bei denen sekundäre kutane Manifestationen aus primär extrakutanen Lymphomen auftreten. 1999 wurde zur Erfassung und Erforschung der Epidemiologie kutaner Lymphome in Deutschland das „Zentralregister Kutane Lymphome“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gegründet. Basierend auf der Registrierung von 998 Patienten aus 26 Kliniken in Deutschland zwischen den Jahren 1999 und 2004 resultiert folgende Aufteilung der Diagnosen: 85% der primären CL in Deutschland sind CTCL, 14% CBCL und 1% andere seltenere Formen (Assaf et al., 2007). Vergleichbare Populationsstudien aus anderen Ländern geben eine etwas andere Verteilung an (Ishiji et al., 2001; Kim et al., 2003; van Doorn et al., 2000).

Die erste TNM Klassifikation für kutane Lymphome, 1979 von Lamberg und Bunn veröffentlicht, wird schon lange zum Staging von CL verwendet und beinhaltet neben den Staging-Kriterien auch Kriterien, die einen prognostischen Vorhersagewert erlauben (Lamberg and Bunn, 1979). Mit dem Ziel, Fortschritte in der Molekularbiologie, der Immunhistochemie und der Bildgebung in einer aktuelleren Klassifikation für MF und SS zu implementieren, wurde diese erste Klassifikation zwischen 2002 und 2006 von der International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) weiterentwickelt und im Jahr 2007 eine überarbeitete Klassifikation vorgestellt. Die neue Klassifikation beinhaltet unter anderem Definitionen von Parametern, die für das Staging und die Klassifikation wesentlich erschienen. Außerdem benennt und validiert diese neue Klassifikation Variablen, die einen prognostischen Vorhersagewert haben können (zum Beispiel den Lymphknotenbefall oder die Blutbeteiligung) (Olsen et al., 2007). Im Rahmen der Kooperation zwischen der ISCL und der EORTC wurde außerdem zusätzlich erstmalig eine TNM Klassifikation für primär kutane Lymphome außer MF und Sézary- Syndrom vorgestellt (Kim et al., 2007).

1.2.2 Mycosis fungoides und Sézary Syndrom

Die Mycosis fungoides (MF) und das Sézary-Syndrom (SS) sind neben dem CD30++-großzelligem CTCL die häufigsten Vertreter der CTCL. Beide sind durch eine monoklonale Proliferation von CD4+/CD45RO+ Helferzellen und den Verlust von reifen T-Zell-Antigenen in der Haut und anderen Organen charakterisiert (Olsen et al., 2007).

Basierend auf den Daten des Zentralregisters kutaner Lymphome ist in Deutschland die MF Hauptvertreter der CTCL mit einer Häufigkeit von 62%, gefolgt vom SS mit 7% (Assaf et al., 2007). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der MF in den letzten Jahren in den USA angestiegen ist (Bradford et al., 2009). Die Ursache hierfür ist nicht bekannt. Vergleichbare Daten für Deutschland, die diesen Trend bestätigen, gibt es noch nicht, da basierend auf den existierenden Daten keine Aussage über die Inzidenz der Erkrankung in Deutschland gemacht werden kann (Assaf et al., 2007).

Die MF ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und manifestiert sich meistens in einem Alter zwischen 60-80 Jahren. Es lässt sich eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts nachweisen (M:F=1,6:1). In Deutschland befinden sich die meisten Patienten (ca. 80%) bei Erstdiagnose in einem frühen Stadium, während in den USA bei Erstdiagnose schon 34% der Patienten das Tumorstadium erreicht haben (Kim et al., 2003).

Der Verlauf der MF ist bei den meisten Patienten indolent und zeigt teilweise jahrzehntelange Verläufe. Es lassen sich 3 Stadien unterscheiden: Patch-, Plaque- und Tumorstadium. Die genannten Stadien müssen nicht unbedingt in zeitlicher Abfolge auftreten, sondern können auch nebeneinander existieren (Kempf and Burg, 2005).

Bei Patches handelt es sich um scharf begrenzte, flache, erythematöse Plaques mit geringer epidermaler Beteiligung, die häufig als Ekzem diagnostiziert werden. Sie können über das ganze Integument verteilt auftreten, verursachen in der Regel aber noch keine Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Klemke, 2008).

Beim Plaquestadium, auch infiltratives Stadium genannt, findet eine zunehmende Infiltration statt, die von einer dezenten Schuppung, als Zeichen der epidermalen Mitbeteiligung, begleitet wird. Befall der Haarfollikel, der zu einer Alopezie führt, wird als Mucinosi follicularis bezeichnet. Patienten geben bei diesem Stadium der Erkrankung oft eine Lebensqualitätsminderung an, dies vor allem begründet durch Juckreiz, Schuppen, Schmerzen und Abgeschlagenheit (Demierre et al., 2006).

In fortgeschrittenen Stadien ist oft eine Infiltration von Lymphknoten, peripherem Blut und Organen nachzuweisen. Im Tumorstadium entwickeln sich rötlich livide bis braunrote Tumoren, die zu ulzerösem Zerfall neigen können. Manifestationen an den inneren Organen sind erst im Endstadium feststellbar und sind Zeichen eines veränderten Homing-Verhaltens der Tumorzellen (Kempf and Burg, 2005). Dieses Stadium erreichen aber nur wenige Patienten, die meisten von ihnen befinden sich bei Diagnose im Patch- oder Plaquestadium.

Neben diesen klassischen Ausprägungen lassen sich noch klinische Sonderformen finden, die die Diagnose schwierig machen und aufgrund des breiten klinischen Erscheinungsbilds der MF zu der Bezeichnung „Der Große Imitator“ geführt haben (Nashan et al., 2007).



Abb. 3: Stadien der MF

- a) Patchstadium: scharf begrenzte, flache, erythematöse Plaques, geringe epidermale Beteiligung
- b) Plaquestadium: Plaques mit zunehmender Infiltration und dezenter Schuppung, epidermale Mitbeteiligung

(Bilder des Universitätsklinikums Mannheim)

Diagnostiziert wird die MF durch eine klinisch-pathologische Korrelation. In Hautbiopsien von typischen Hautläsionen ist das Auftreten eines bandförmigen lymphozytären Infiltrats in der oberen Epidermis und Dermis, Epidermotropismus genannt, typisch (Shapiro and Pinto, 1994). Epidermale Ansammlungen von malignen T-Zellen, die CD4 exprimieren, werden Pautriersche Mikroabszesse genannt. Diagnoseunterstützend werden immunhistologische Färbungen angefertigt, bei denen typischerweise für das T-Zell-Antigen CD3 und die T-Zell-Marker CD2, CD5 und CD7 gefärbt wird (Klemke, 2008). Um die MF differenzialdiagnostisch von chronisch entzündlichen Dermatosen zu unterscheiden, wurden molekularbiologische Nachweismethoden eingeführt (Bachelez et al., 1995). Mittels der Untersuchung der T-Zell-Rezeptorgenumlagerung (Bertness et al., 1985) lassen sich monoklonale T-Zell-Populationen nachweisen, die typisch für eine maligne Entartung sind und eine Abgrenzung zu entzündlichen Erkrankungen erlauben.

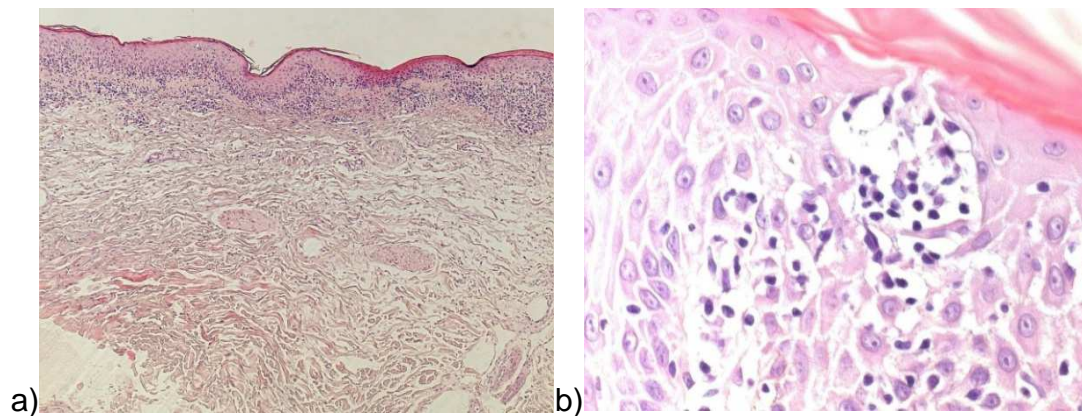


Abb. 4: Histologisches Bild der MF

- a) charakteristisches lymphozytäres Infiltrat bei MF
 - b) Nachweis eines Pautrierschen Mikroabszesses
- (Bilder des Universitätsklinikums Mannheim)

Bei der Stadieneinteilung werden sowohl das Ausmaß und der Charakter der Läsionen beurteilt, als auch hautnahe Lymphknoten palpiert und eine Lymphknotensonographie, ein Röntgen-Thorax, eine Oberbauchsonographie und gegebenenfalls eine FDG-PET zur systemischen Evaluation durchgeführt. Vor allem die frühen Stadien der MF (IA-IIA) haben eine exzellente Prognose mit mittleren Überlebenszeiten zwischen 10 und 20 Jahren (Stadler et al., 2013). Jedoch liegt die mediane Überlebensrate von Patienten mit Stadium IV, die bereits einen Lymphknoten- oder viszeralen Befall zeigen, bei < 3 Jahren (Lansigan and Foss, 2010). Viele der Patienten sterben nicht primär an ihrer Erkrankung, sondern wegen infektiöser Komplikationen aufgrund ihrer eingeschränkten Immunität (Lansigan and Foss, 2010). Der Lymphknotenbefall ist ein unabhängiger prognostischer Marker der Erkrankung (Klemke et al., 2005) und ist mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate assoziiert. In anderen Studien wurden unter anderem auch höheres Lebensalter, ausgedehnter Hautbefall, männliches Geschlecht, höhere Laktatdehydrogenase-Level und ein Nachweis des T-Zell-Klons im Blut als Marker für eine schlechtere Prognose genannt (Agar et al., 2010; Vidulich et al., 2009). Um die Prognose besser vorhersagen zu können, hat sich in den letzten Jahren der CTCL-Schweregrad-Index (CTCL-Index) etabliert. Dieser Index erfasst neben dem Hautbefund auch das Rezirkulationskompartiment, bestehend aus Lymphknoten und Blut, und den Befall viszeraler Organe und erlaubt daher eine bessere Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit als die alleinige Bestimmung des TNM-Stadiums (Klemke, 2009). Veränderungen der Punktwerte unter Therapie erlauben auch eine Verlaufskontrolle und korrelieren mit dem Ansprechen auf eine Therapie (Evans et al., 2011).

Bislang ist keine kurative Therapie für MF und Sézary Syndrom bekannt und die Behandlung erfolgt stadienadaptiert. Aufgrund des indolenten Verlaufs sollte ein aggressives Behandlungskonzept vermieden werden (Prince et al., 2009). In einer Studie wurde ein gutes Ansprechen auf Chemotherapie gezeigt, allerdings wurde bei hochgradiger Toxizität kein Überlebensvorteil nachgewiesen (Kaye et al., 1989).

Frühe Stadien werden eher lokal durch topische Steroide, PUVA, lokal applizierte Zytostatika oder Radiotherapie mit schnellen Elektronen behandelt (Prince et al., 2009; Stadler et al., 2008; Trautinger et al., 2006). Bei fortgeschrittenen Stadien führen Kombinationstherapien, wie zum Beispiel die Kombination von PUVA mit einem systemischen Retinoid oder ECP mit Interferon α , zu rascherer Abheilung und länger anhaltenden Remissionen (Suchin et al., 2002). Von der Behandlung mit ECP profitieren vor allem die Patienten mit erythrodermischer Ausprägung (Prince et al., 2009; Scarisbrick, 2009).

Das SS entspricht der leukämischen Variante des CTCL und ist durch die folgende Trias definiert:

- eine ausgeprägte Erythrodermie (typischerweise mehr als 80% der Körperoberfläche)
- eine generalisierte Lymphadenopathie
- im Blut zirkulierende, ungewöhnlich große mononukleäre Zellen mit hyperkonvolutierten Nuklei, den Sézary- Zellen (5% oder mehr maligne T-Zellen) (Hwang et al., 2008).

In den meisten Fällen leiden die Patienten unter starkem Juckreiz. Ausgeprägte Hyperkeratosen an Handtellern und Fußsohlen, Befall der Haarfollikel und daraus resultierende Alopecia diffusa, Nageldystrophien und Augenveränderungen, wie zum Beispiel ein Ektropium, sind möglich (Dummer et al., 2007).

Von der ISCL wurden folgende Kriterien eines Sézary definierenden Blutbefalls vorgeschlagen:

1. eine absolute Zahl der Sézary-Zellen im Blut größer als 1000 Zellen/mm³
2. eine CD4/CD8-Ratio größer 10
3. erhöhte Lymphozytenzahl im Blut in der Southern blot- oder PCR-Technik mit Anzeichen eines malignen Lymphozytenklons
4. chromosomal veränderte T-Zellklone (Vonderheid et al., 2002).

Die Prognose des SS ist im Vergleich zu MF aufgrund des aggressiveren Verlaufs deutlich schlechter (Klemke et al., 2005). Die mittlere Überlebenszeit ist vergleichbar mit der bei MF-Patienten im Stadium IV und beträgt zwischen 2-5 Jahren (Lansigan and Foss, 2010; Stadler et al., 2013). Die Behandlungsform der ECP ist bei SS wirksamer als bei fortgeschrittenen Stadien der MF und demzufolge auch als First-Line Therapie empfohlen (Trautinger et al., 2006).



Abb. 5: Erythrodermie bei SS

(Bilder des Universitätsklinikums Mannheim)

1.2.3 Pathophysiologie von kutanen Lymphomen

Obwohl viele Theorien über die Ätiologie von kutanen Lymphomen aufgestellt wurden, sind die Ursachen der MF und des SS unbekannt (Hwang et al., 2008). Bei der MF geht man von einem chronisch persistierenden Antigenstimulus, daraus resultierendem Epidermotropismus von T-Zellen und defekten Apoptosevorgängen bei diesen Zellen aus (Dippel et al., 2003). Die genauen Mechanismen, die dem Epidermotropismus zu Grunde liegen, sind allerdings noch nicht geklärt. Die Expression von bestimmten Oberflächenmarkern, wie zum Beispiel CCR4 und CCR10, auf den zirkulierenden Tumorzellen von SS- Patienten, hat zu der Vermutung geführt, dass diese malignen Zellen durch maligne Proliferation aus hautspezifischen T-Lymphozyten entstehen (Sokolowska-Wojdylo et al., 2005). Schon früh wurde in Erwägung gezogen, dass genetische oder infektiöse Einflüsse beziehungsweise Umweltfaktoren eine Rolle in der Pathogenese spielen könnten (Kuzel et al., 1991). In einer Vielzahl von Genen, die im Apoptoseprozess eine Rolle spielen, unter anderem in p53 oder Fas, wurden bei CTCL-Patienten Veränderungen festgestellt. So wurden bei einer Mehrzahl der CTCL-Patienten eine Überexpression von p53, Expression von bcl-2 oder eine Splice-Variante des Fas-Rezeptors nachgewiesen (van Doorn et al., 2002). Inwieweit diese Abweichungen allerdings zu einer Veränderung der T-Zellen führen, ist noch unklar (Hwang et al., 2008). Auch chromosomale Aberrationen, vor allem auf den Chromosomen 1,6 und 11 lassen sich mit CTCL in Verbindung bringen. Die zunehmende Immunsuppression bei Fortschreiten der Erkrankung lässt sich auf die Verdrängung reaktiver Abwehrzellen

und auf den immunsuppressiven Effekt der Tumorzellen selbst zurückführen (Axelrod et al., 1992).

1.2.4 Leitlinien/Anwendung der ECP

Sowohl die Leitlinie zur Therapie der MF und SS der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), die Leitlinien der Lymphomgruppe der British Association of Dermatologists und der Cutaneous Lymphoma Group und die deutsche Leitlinie für kutane Lymphome der Arbeitsgemeinschaft für Dermatoonkologie (Schiller et al., 2011) nennen die ECP als empfohlene Erstlinientherapie bei der Behandlung von erythrodermischen CTCL (Scarlsbrick et al., 2008; Stadler et al., 2008; Trautinger et al., 2006). Auch die aktuellen Leitlinien zur extrakorporalen Photopherese, die „S1 Leitlinie - extrakorporale Photopherese“ veröffentlicht von der Arbeitsgemeinschaft für Dermatoonkologie (ADO) (Schiller et al., 2011) und die Leitlinie des European Dermatology Forums (EDF) (Knobler et al., 2014), empfehlen die ECP als Erstlinientherapie für erythrodermische CTCL Patienten in den Stadien IIA oder IIIB beziehungsweise IVA1-IV2.

Die ECP ist mittlerweile gut in der Behandlung von CTCL Patienten etabliert. Die Erststudie von Edelson und Kollegen im Jahre 1987 mit therapieresistenten CTCL Patienten verzeichnete eine Response- Rate von 73% bei einer Reduktion der kutanen Beteiligung von 64% (Edelson et al., 1987). Seitdem haben viele Studien die Wirksamkeit der ECP bei CTCL bestätigt und Responderaten zwischen 33% (Stevens et al., 2002; Vonderheid et al., 1998) und 89 % ergeben (Richardson et al., 2006).

1.3 Graft- versus- Host Disease

1.3.1 Epidemiologie und Klassifikation der GvHD

Die Graft- versus- Host Disease (GvHD) ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach einer allogenen hematopoietischen Stammzelltransplantation. Die Inzidenz der GvHD liegt zwischen 30% und 60% (Carcagni et al., 2008) und birgt eine Mortalität von ungefähr 50%. Das individuelle Risiko ist von verschiedenen Faktoren abhängig, zum Beispiel von der Art der Stammzelltransplantation, dem Alter des Patienten oder der GvHD-Prophylaxe (Barton-Burke et al., 2008; Foss et al., 2005).

Die pathophysiologische Grundlage der GvHD ist vor allem durch die HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger begründet. Im Rahmen einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion reagieren immunkompetente transplantierte T-Lymphozyten mit Antigenstrukturen des immunsupprimierten, histoinkompatiblen Empfängers (Karrer, 2003). Lokale inflammatorische Zytokine, wie sie zum Beispiel bei der CMV-Infektion eine Rolle spielen, können die GvHD triggern.

Es werden traditionell zwei Formen dieser Erkrankung unterschieden:

- eine akute Form, die bei ca. 60% der Patienten auftritt. Definiert wird die akute GvHD durch das Auftreten innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation.
- eine chronische Form, die bei 30-60% der überlebenden Patienten in Erscheinung tritt, die länger als 6 Monate nach SZT überleben (Carcagnì et al., 2008).

Da die absolute Zeitgrenze aufgrund von Fortschritten in der Kenntnis der klinischen und pathophysiologischen Vorgänge der GvHD als willkürlich und obsolet angesehen wird, umfasst die aktuell gültige und 2005 neu eingeführte Klassifikation des National Institutes of Health (NIH) (Filipovich et al., 2005)

- die klassische akute GvHD bis Tag 100
- eine „late-onset“ akute GvHD
- ein Overlap-Syndrom mit Charakteristika einer akuten und chronischen GvHD
- die klassische chronische GvHD ohne Zeitlimit.

Unterscheidung zwischen akuter und chronischer GvHD:

Während sich die akute GvHD dominierend an Haut (90%), Leber und Darm in unterschiedlicher Ausprägung manifestiert, zeichnet sich die chronische GvHD durch ein breites Spektrum unterschiedlicher Manifestationen inklusive verschiedener Hautveränderungen aus (Baird and Wayne, 2009; Karrer, 2003).

Die chronische Form der GvHD ist eine Multiorganerkrankung, deren Symptome, wie zum Beispiel sklerodermische und lichenoidale Hautveränderungen, Cholestase, Lungenfibrose, Xerostomie, orale Ulzerationen, Myositis oder Fasziitis, stark denen von Autoimmunerkrankungen ähneln (Baird and Wayne, 2009; Jagasia et al., 2009). Betroffen sein können zum Beispiel auch die Vorhaut mit der Gefahr einer Phimose sowie die Genitalschleimhaut. Seltener kommt es zu Bläschen und Blasen wie beim dyshidrosiformen Hand- und Fußekzem (Travnik et al., 2011). Des Weiteren treten Pigmentstörungen, Augenbeteiligung mit Entzündung der Meibomschen Drüsen oder Xerostomie durch lymphozytäre Infiltration der Speicheldrüsen auf.

Die chronische GvHD ist mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert (Socie et al., 1999) und entwickelt sich häufig aus einer akuten GvHD, die einen Hauptrisikofaktor darstellt (Ferrara et al., 2009).

Die chronische GvHD der Haut lässt sich abhängig von befallener Körperoberfläche und Art der Hautveränderung in eine milde, moderate und schwere Verlaufsform einteilen. Außerdem unterscheidet man zwischen einem lokalisierten oder generalisierten Auftreten der chronischen GvHD. Eine Rötung und Schuppung der Haut, Teleangiektasien sowie Veränderungen in der Pigmentierung weisen auf eine disseminierte GvHD hin (Filipovich et al., 2005). Bei der disseminierten Form unterscheidet man wiederum eine lichenoidale von einer sklerodermiformen GvHD. Erstere ist durch lividbraune Papeln an den Extremitäten charakterisiert und ähnelt

im Erscheinungsbild einem Lichen ruber planus (Travnik et al., 2011). Die papulösen plaqueförmigen Lichen ruber planus -artigen Exantheme werden von charakteristischen streifigen und netzförmigen Zeichnungen mit Erosionen im Bereich der Mundschleimhaut sowie Veränderungen im Bereich der Nägel mit Onychoschisis, Onychodystrophie und Onychoatrophie begleitet (Vogt, 2005). Die sklerodermiforme GvHD ist durch eine Sklerose der Dermis gekennzeichnet und imitiert das Krankheitsbild der Morphea. Diese Form ist durch mögliche Kontrakturbildung im Thoraxbereich mit daraus resultierenden Ateomeinschränkungen, sowie durch das Auftreten therapieresistenter Ulzera mit hohem Risiko einer Superinfektion, als schwerste Form der chronischen GvHD anzusehen (Travnik et al., 2011).

Pathophysiologie:

Die GvHD kann als eine übertriebene unerwünschte Manifestation einer normalen inflammatorischen Reaktion gewertet werden, bei der Spenderlymphozyten in einer der Entzündung günstigen Umgebung auf fremde Antigene stoßen (Ferrara and Reddy, 2006). Im Wesentlichen entwickelt sich die GvHD im Verlauf in drei aufeinanderfolgenden Phasen.

In Phase 1 wird durch den Transplantationsprozess die Basis für die Entwicklung einer GvHD gelegt. Durch den stark toxischen Prozess der Konditionierung, zum Beispiel durch Anwendung von Chemotherapie und Bestrahlung, resultiert ein Gewebeschaden mit assoziierter Zytokinfreisetzung. Durch den dabei entstehenden Entzündungsprozess werden verstärkt Antigene und Adhäsionsmoleküle auf den Zellen des Transplantatempfängers exprimiert.

In Phase 2, auch Aktivierungsphase genannt, werden durch die Spender T-Zellen diese für sie fremden Antigene auf APC des Empfängers erkannt, was im weiteren Verlauf zu einer Zytokin-Kaskade und Aktivierung von T-Zell- Untergruppen führt.

Die auf Phase 1 und 2 folgende Phase 3, die Effektorphase, ist gekennzeichnet durch Apoptose der Zielzellen des Empfängers, welche durch ausgeschüttete Zytokine (wie zum Beispiel TNF- α) und zelluläre Mechanismen (zum Beispiel durch zytotoxische T-Zellen des Spenders) hervorgerufen wird. Der andauernde Gewebeschaden führt zu weiterer Zytokinfreisetzung und folglich zu einem sich selbst verstärkenden Kreislauf mit der Folge einer andauernden Inflammation in den betroffenen Geweben. Oft wird dieses Phänomen als „Zytokinsturm“ bezeichnet (Barton-Burke et al., 2008).

Wie beschrieben spielen Zytokine eine wesentliche Rolle bei der GvHD. Bei der akuten GvHD entspricht das Zytokinexpressionsmuster denen des TH1-Subtyps, wohingegen bei der chronischen GvHD, wie bei Autoimmunerkrankungen, das des TH2-Subtyps vorgefunden wird (Hakim et al., 2001; Travnik et al., 2011). Während die akute GvHD durch Alloreaktivität gekennzeichnet ist, ist die Ätiologie der chronischen GvHD noch nicht ganz verstanden. Man vermutet, dass sie entweder ein Fortbestehen der akuten GvHD und/ oder einen dysfunktionalen Wiederaufbau des Immunsystems mit Bildung von Antikörpern und autoreaktiven T-Zell-Klonen darstellt

(Carcagnì et al., 2008). Auch die Rolle der Treg bei chronischer GvHD ist zurzeit Gegenstand der Forschung. Man konnte nachweisen, dass bei betroffenen Patienten die Anzahl der Treg im Vergleich zu Patienten ohne GvHD verringert ist (Bladon and Taylor, 2008).

1.3.2 Therapie

Das klinische Management dieser Erkrankung ist auf Grund der starken Variabilität der Krankheitsmanifestation und des klinischen Verlaufs, möglichen infektiösen Komplikationen und behandlungsassoziiierter Toxizität schwierig (Flowers et al., 2008). First-Line Therapie der chronischen GvHD sind Prednison mit oder ohne Calcineurin Inhibitoren. Weitere immunsuppressive Substanzen wie Mycophenolat, Tacrolimus oder monoklonale Antikörper wie ATG finden Anwendung im weiteren Verlauf der Behandlung (Lee, 2005; Lopez et al., 2005; Wolff et al., 2011). Für die Diagnose und das Staging der chronischen GvHD waren lange keine validen Kriterien vorhanden, weshalb es schwierig ist, den Erfolg verschiedener Therapien in unterschiedlichen Studien zu vergleichen. Aus diesem Grund gab es auch lange keine Leitlinien für die second-line Therapie der GvHD und es wurde nach dem Trial-and-Error-Prinzip behandelt (Wolff et al., 2011). Aufgrund der Toxizität und der hohen Rate an Nichtrespondern unter konventioneller Behandlung, nämlich um die 50%, werden alternative Ansätze für die Behandlung benötigt (Baird and Wayne, 2009). Die ECP stellt eine solche mögliche Behandlungsform der chronischen GvHD dar.

1.3.3 GvHD und ECP

Seit der ersten erfolgreichen Behandlung eines Falles mit chronischer GvHD, 1994 publiziert von Owsianowski und Kollegen (Owsianowski et al., 1994), haben seither zahlreiche Beobachtungsstudien gezeigt, dass die ECP eine praktikable, gut tolerierte und wirkungsvolle Behandlungsform im Management der chronischen GvHD darstellt (Dignan et al., 2012; Foss et al., 2005; Garban et al., 2005; Greinix et al., 1998; Rubegni et al., 2005). So wird auch im U.K. Consensus empfohlen, bei Patienten mit steroidrefraktärer GvHD die Behandlung mit ECP in Erwägung zu ziehen (Scarisbrick et al., 2008). 2011 wurde als Ergebnis einer Consensus Konferenz ein Consensus für die Second-Line-Therapie der GvHD veröffentlicht (Wolff et al., 2011). In diesem wird die ECP aufgrund ihrer geringen Nebenwirkungsrate und ihrem steroidsparendem Effekt neben mTor Inhibitoren und Mycophenolat Mofetil als Second-line Therapie der chronischen GvHD empfohlen. Auch die aktuellen Leitlinien zur ECP, veröffentlicht von der ADO (Schiller et al., 2011) beziehungsweise dem European Dermatology Forum (EDF) (Knobler et al., 2014), empfehlen die ECP als second-line Therapie bei steroidrefraktärer oder steroidabhängiger akuter und chronischer GvHD.

Die höchsten Ansprechraten der ECP-Behandlung werden bei kutanen, Schleimhaut- oder Lebermanifestationen der chronischen GvHD erreicht, die auch die häufigsten Manifestationsformen der Erkrankung darstellen (Knobler et al., 2014; Scarisbrick et al., 2008; Wolff et al., 2011). Verschiedene Studien zeigen hier Ansprechraten

zwischen 36 und 83% (Greinix et al., 2006; Seaton et al., 2003). Die Ansprechraten von viszeralen und pulmonalen Ausprägungen zeigen sich nicht so konsistent (Del Fante et al., 2012).

Ob die ECP anspricht, sollte erst nach 8-12 Wochen bewertet werden, da vor allem bei Patienten mit sklerotischen Hautveränderungen eine Behandlungsdauer bis zu 6 Monate nötig ist, bis Behandlungserfolge zu sehen sind (Wolff et al., 2011). Bei der Beurteilung der Wirksamkeit der ECP und beim Vergleich von Studien von GvHD treten allerdings folgende Schwierigkeiten auf. In Studien mit Patienten mit GvHD liegen zumeist sehr heterogene Patientenkollektive vor, deren Patienten nach unterschiedlichen Therapieprotokollen behandelt werden. Grundsätzlich kann man allerdings sagen, dass GvHD Patienten im Vergleich zu CTCL-Patienten mit einem akzelerierten Behandlungsschema therapiert werden sollten, mit 2 Behandlungen alle 1-2 Wochen (Knobler et al., 2014; Schiller et al., 2011). Auch das Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und Therapieanfang mit ECP variiert sehr stark, aber es wurde schon früh geschlussfolgert, dass ein früherer Behandlungsbeginn mit der ECP Vorteile bietet (Dall'Amico et al., 1997). Doch auch Patienten, die bereits stark immungeschwächt sind und die ECP erst spät im Behandlungsverlauf erhalten, können von der ECP profitieren. Lange fehlten standardisierte Kriterien, um ein Ansprechen auf die Therapie zu quantifizieren (Hillen et al., 2010). Demzufolge war man auf Funktionstests, subjektive Skalen und nichtstandardisierte Skalen, die das Ausmaß des Befalls messen, angewiesen. Die Consensus Kriterien des National Institutes of Health (Filipovich et al., 2005) zur Diagnose sowie zum Staging und Behandlungsansprechen bei chronischer GvHD, die 2005 vorgestellt wurden, definieren Kriterien, die die Validität zukünftiger Behandlungsergebnisse verbessern sollen (Couriel et al., 2006; Filipovich et al., 2005; Pavletic et al., 2006). Das klinische Ansprechen auf die ECP sollte alle 6 Monate auf Basis dieser NIH Konsensusempfehlungen evaluiert werden (Knobler et al., 2014).

1.4 Anwendung der ECP bei anderen Erkrankungen

1.4.1 Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD), auch Neurodermitis oder atopisches Ekzem genannt, ist eine chronische, nicht kontagiöse, stark juckende entzündliche Hauterkrankung, deren Verlauf durch Krankheitsschübe und Remissionsperioden gekennzeichnet ist. Sie ist häufig mit Asthma bronchiale oder Heuschnupfen assoziiert und eine der häufigsten Hauterkrankungen im Kindesalter (Ring and Darsow, 2005). Juckreiz, der einen wesentlichen Einfluss auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität von Betroffenen ausübt, ist eines der Hauptsymptome. Patienten mit AD haben durch den Juck-Kratz-Teufelskreis und durch eine minimale Immundefizienz ein erhöhtes Risiko für bakterielle, virale und mykotische Infektionen (Boguniewicz and Leung, 2011). Klinisch äußert sich dies als Eczema vaccinatum, Eczema herpeticum wie auch in der Häufung von Staphylokokkensusinfektionen (Ring and Darsow, 2005). Die Ursachen dieser Erkrankung sind noch nicht ganz verstanden, aber Dysfunktion der

Hautbarriere und Veränderung des Immunsystems sind wesentliche Bestandteile der Pathophysiologie (Levy, 2007). Beim Immunsystem lässt sich eine Dysregulation der Untergruppen der CD4+ T-Zellen, der TH1 und TH2-Zellen feststellen. So lassen sich in Hautbiopsien von Patienten mit AD eine verstärkte TH2 Immunantwort bei gleichzeitig abgeschwächter TH1- Antwort im Vergleich zu Biopsien gesunder Probanden, nachweisen. Außerdem findet sich eine erhöhte Anzahl an zirkulierenden Eosinophilen im Blut (Elias and Schmuth, 2009).

Die Behandlung folgt dem Prinzip der individuellen Ausrichtung. Krankheitsschübe werden sowohl konservativ, wie zum Beispiel durch nasse Verbände, als auch topisch behandelt. Bei den meisten Patienten können hochpotente topische Steroide oder Calcineurin-Inhibitoren die Schübe kontrollieren. Bei ausgeprägter AD wird zusätzlich noch systemisch behandelt, zum Beispiel mit oralen Steroiden, Cyclosporin, Mycophenolat Mofetil oder Interferon (Levy, 2007). Eine Vielzahl an Studien haben einen günstigen Effekt von Sonnenlicht beziehungsweise Photochemotherapie in der Behandlung der AD nachweisen können (Gambichler, 2009). Mehrere Studien (Prinz et al., 1999; Radenhausen et al., 2004; Sand et al., 2007), allerdings mit kleinen Fallserien, führten zu der Annahme, dass die ECP eine effektive Behandlungsmodalität für Patienten mit refraktärer AD darstellen könnte. Allerdings fehlen bis jetzt kontrollierte Studien und Therapie Regime sind zum Großteil empirisch (Grundmann and Beissert, 2012).

In der Leitlinie des European Dermatology Forums (EDF) wird die ECP bei Patienten empfohlen, die folgende Kriterien erfüllen: Diagnose einer schweren AD mit einer Krankheitsdauer von mindestens 12 Monaten, einem SCORAD > 45, kein Ansprechen auf alle first-line Therapien (topische Steroide, Calcineurin Inhibitoren und Phototherapie) oder auf eine der second-line Therapien (systemische Steroide, Cyclosporin) während der letzten 12 Monate. Auch die Leitlinie der ADO empfiehlt die ECP bei schweren Verlaufsformen und fehlendem Ansprechen auf konventionelle Therapieschemata (Schiller et al., 2011)

1.4.2 Skleromyxödem Arndt-Gottron

Das Skleromyxödem, erstmals 1954 von Heinrich Gottron beschrieben (Gottron, 1954), lässt sich in die Krankheitsgruppe der Muzinosen einteilen. Es ist eine sehr seltene Erkrankung, die erst etwa 114 Mal in der englischsprachigen Literatur beschrieben wurde und etwa gleich häufig bei Männern und Frauen zwischen 30 und 80 auftritt (Rongioletti and Rebora, 2001). Charakteristisch für diese Erkrankung sind generalisierte, flächige, erythematöse elefantenhautartige Verdickungen der Haut. Histologisch lässt sich eine Vermehrung von Muzin, der Fibroblasten und der Kollagenfasern nachweisen. Gleichzeitig sieht man eine Verminderung der elastischen Fasern und das Vorkommen von perivaskulären lymphohistiozytären Infiltraten. Typisch bei der Erkrankung ist eine Aussparung der behaarten Kopfhaut und der Schleimhäute (Meigel, 2005). Verkompliziert wird der Krankheitsverlauf durch das Vorkommen von Organbeteiligungen unterschiedlichen Ausmaßes (Herz, Niere, ZNS). Kardiovaskuläre Veränderungen (Myopathien) und neurologische

Symptome werden dabei am häufigsten beschrieben (Godby et al., 1998). Außerdem zeigt sich fast regelhaft eine Paraproteinämie, meistens vom IgG Lambda- Typ (Dinneen and Dicken, 1995; Lang and Goos, 1986). Behandelt wird das Skleromyxödem mit unterschiedlichen UV- (meist PUVA) oder Laserbehandlungen in Kombination mit einer systemischen Glukokortikoidtherapie und Melphalan beziehungsweise Cyclophosphamid (Meigel, 2005).

Allerdings lässt sich der chronische Verlauf des Skleromyxödems durch Therapien kaum beeinflussen. Die Anwendung der alkylierenden Substanzen, die zwar kurzfristig eine Besserung bewirken, aufgrund der stark toxischen Wirkung aber bei Langzeitgebrauch zu hämatologischen Neoplasien und septischen Komplikationen mit oft letalem Ausgang führen, sollte auf schwer kranke oder stark entstellte Patienten beschränkt bleiben (Dinneen and Dicken, 1995). Eine Behandlung mit niedrig dosierter Immunglobulintherapie hat sich in einzelnen Fällen erfolgsversprechend gezeigt (Korber et al., 2007; Lopez et al., 2009). Auch die Einführung von Photochemotherapie in der schwierigen Behandlung dieser Erkrankung hat sich als nützlich erwiesen (Brenner et al., 2005). Bei einigen Patienten führte die Behandlung mit der ECP zu einer Besserung der klinischen Symptomatik (Durani et al., 2001; Krasagakis et al., 1998; Krasagakis et al., 1996; Owsianowski et al., 1994). Kutane Manifestationen zeigten hierbei ein besseres Ansprechen als Organbeteiligungen. Außerdem scheint auch bei dieser Erkrankung ein Therapiebeginn mit der ECP in einem frühen Stadium erfolgsversprechender zu sein (Krasagakis et al., 1998). Die Leitlinie des EDF empfiehlt deshalb die ECP als second-line Therapie im frühen progressiven Stadium beziehungsweise zur Behandlung kutaner Manifestationen bei starker Progression der Erkrankung (Knobler et al., 2014).

1.4.3 Bronchiolitis obliterans

Die Bronchiolitis obliterans (BO) wurde erstmals 1984 als Komplikation nach Herz-Lungentransplantationen in Stanford beschrieben. Die Klassifikation der BO, erarbeitet von der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) ist seit 1993 gültig. Sie basiert auf dem kontinuierlichem Abfall des FEV1 nach Lungentransplantation (Cooper et al., 1993). Verengungen der kleinen Luftwege durch fibromyxoides Granulationsgewebe und Plaques, bestehend aus dichten submucosal gelegenen eosinophilen Narben, führen zu einer zunehmenden Obstruktion der Luftwege, die oft von Infektionen des unteren Respirationstrakts begleitet ist (Maurer, 1997). Die BO ist durch die Vermehrung dichten zellarmen eosinophilen Bindegewebes in der Submukosa von Bronchiolen gekennzeichnet, welche zu partieller oder kompletter Okklusion des betroffenen Bronchiolus führen kann. Bis zu 60% der Patienten, die mehr als 5 Jahre eine Lungentransplantation überleben, leiden an BO (Estenne and Hertz, 2002). Gleichzeitig ist BO die zweithäufigste Morbiditäts- und Spätmorbiditätsursache bei Lungenerkrankungen.

In den meisten Fällen findet sich bei BO ein progressiver Prozess, der nur sehr schlecht auf immunsupprimierende Medikation anspricht. Aufgrund der schlechten

Responserate auf traditionelle Therapien wird die ECP immer öfter als mögliche Therapieoption bei schwerer BO gesehen (Jaksch et al., 2012). Dabei gilt, dass die ECP so schnell wie möglich nach Diagnose einer BO begonnen werden sollte (Knobler et al., 2014). Allerdings gibt es fast gar keine prospektiven Studien, die das Langzeitüberleben nach Behandlung mit ECP untersuchen. Außerdem ist die Bewertung der klinischen Wirksamkeit aufgrund kleiner Fallzahlen schwierig (Lucid et al., 2010).

1.4.4 Generalisierte Morphea/ Lichen sclerosus et atrophicus

Die relativ seltene Erkrankung Morphea, auch zirkumskripte Sklerodermie genannt, ist durch herdförmige Verdickungen und Fibrose der Haut und des Unterhautfettgewebes charakterisiert. Initial entstehen fleckförmige Rötungen, die sich in gelblich-weiße harte, mit der Unterlage verbackene Platten mit peripherem rotvioletter Ring (Lilac-Ring) umwandeln (Krieg, 2005). Im weiteren Verlauf finden sich ein Verlust von Haaren und Talgdrüsen, Pigmentveränderungen und gegebenenfalls Atrophie. Bei der Morphea generalisata zeigt sich eine große Anzahl an zirkumskripten Sklerodermieherden, gelegentlich treten Atemeinschränkungen und Einschränkung der Bewegungsfähigkeit der Extremitäten auf.

Auch bei dieser Erkrankung ist die Therapie, die aus topischen, systemischen und physikalischen Verfahren besteht, nicht sehr erfolgreich. Allerdings lässt sich eine hohe Rate an spontanen Abheilungen verzeichnen, so dass beim Therapieverfahren Zurückhaltung geboten ist. Auch die Responseraten in den veröffentlichten Studien über die Anwendung der ECP bei sklerodermischen Erkrankungen sind sehr variabel (Enomoto et al., 1999; Knobler et al., 2006; Wollina et al., 1999). Allerdings scheinen die Patienten in frühen Stadien und mit signifikantem Hautbefall höhere Ansprechraten zu erzielen (Knobler et al., 2009).

Lichen sclerosus et atrophicus kann gemeinsam mit Lichen ruber, Morphea und Vitiligo bei chronischer GvHD auftreten. Die Erkrankung ist durch kleine porzellan- bis bläulichweiße, flache atrophische Herde an den Prädilektionsstellen Hals, Schlüsselbeinregion, Unterarmbeugeseiten und Genitalbereich, gekennzeichnet. Der Verlauf ist chronisch, allerdings ist ein plötzliches Sistieren der Erkrankung jederzeit möglich (Krieg, 2005).

1.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die ECP ist eine Behandlungsform, die sich in der Therapie von CL und anderen Erkrankungen erfolgreich etabliert hat. Seit der Erststudie von Edelson und Kollegen im Jahr 1987 sind weltweit sehr viele ECP-Behandlungen mit dem UVAR-Behandlungsgerät und seit 2001 auch mit dem UVAR® XTSTTM Photopherese-System durchgeführt worden. Die entscheidende Voraussetzung zur Durchführung der ECP ist ein großlumiger venöser Zugang. Bei schwierigen peripheren Venenverhältnissen kann die ECP-Behandlung auch über einen zentralvenösen Zugang erfolgen. Bis jetzt gibt es keine Literatur, die Behandlungsparameter bei der ECP-Behandlung mit Ports auswertet und Empfehlungen oder Richtlinien liefert, wann die Implantation eines Portes indiziert ist und welche Art von Port gegebenenfalls zu bevorzugen ist. Diese Arbeit wurde mit dem Ziel erstellt, zu evaluieren, welche Vorteile und gegebenenfalls Nachteile, bei der ECP- Behandlung über einen Port im Vergleich zu einem peripheren Zugang auftreten und wie großzügig die Indikation zur Implantation eines Portes gegebenenfalls zu stellen ist. Weiterhin sollte untersucht werden, wie sich die ECP-Behandlungsdurchführung optimieren lässt und wie sich Komplikationen im Behandlungsprocedere vermeiden lassen. Eine Optimierung der Behandlung beinhaltet unter anderem Aspekte wie eine kürzere Gesamtbehandlungszeit, ein optimales Behandlungsvolumen, weniger klinische Komplikationen und maschinelle Fehler des Bestrahlungsgeräts.

Für diese Arbeit wurden die Protokolle der ECP-Behandlungen von 52 Patienten, die im Universitätsklinikum Mannheim zwischen Juli 2001 und November 2010 eine ECP-Therapie erhielten, retrospektiv untersucht. Hauptuntersuchungspunkte waren hierbei die dokumentierten Behandlungsdaten der ECP (Behandlungsvolumina, Behandlungszeiten) und die Anzahl und Art der Komplikationen, die bei den Behandlungen vorkamen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Datenerhebung

Seit Beginn der ECP-Behandlungen in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Mannheim im Jahr 2001 wurden verschiedene Werte der ECP- Behandlung dokumentiert. Im Jahr 2004 wurden in Mannheim neben dem bis dahin verwendeten Protokollbuch spezifische Patienten-ECP-Protokolle eingeführt (siehe Anhang). Auf diesen wurde

- das Behandlungsdatum
- die Zykluszahl
- das Behandlungsvolumen
- die Anzahl der Sammelzyklen
- die Gesamtbehandlungszeit
- die Photoaktivierungszeit
- die Blutdruckwerte jeweils vor und nach ECP
- die verabreichte Heparin- und Kochsalzlösungsmenge
- auftretende Komplikationen

dokumentiert.

Die etwas später eingeführten neueren ECP-Protokolle enthielten des Weiteren auch

- die Durchflussraten jedes Sammelzyklus (in ml/min)
- das Sammelvolumen jedes Zyklus (in ml/min)
- die verwendete Zentrifugenglockengröße
- die Messwerte des Blutdrucks in jedem Zyklus.

Für die vorliegende Doktorarbeit wurden die Patientenprotokolle jedes Behandlungstages seit Einführung der ECP in Mannheim ausgewertet. Ergänzend zu den Protokollen wurden ein handschriftlich weitergeführtes ECP-Behandlungsbuch und die Labordaten für ausgewählte Blutwerte miteinbezogen.

Folgende Blutwerte wurden erfasst und in dreimonatigen Abständen oder bei der Behandlung auftretender Komplikationen dokumentiert:

- Gesamtcholesterin
- Triglyceride
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Thrombozyten
- CD4/CD8-Ratio
- Sézary-Zellen.

Probleme bei der Datenanalyse ergaben sich, wie bei jeder retrospektiven Arbeit auch, aus dem Fehlen von einzelnen Behandlungsdaten. So wurden in den Anfangsjahren unter anderem weder die Zentrifugenschalengröße noch die Durchflussraten dokumentiert.

2.2 Patientenkollektiv

Bei der retrospektiven Auswertung wurden 52 Patienten miteinbezogen, die zwischen Juli 2001 und November 2010 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums in Mannheim mit der ECP behandelt wurden. Von diesen 52 Patienten waren 32 Männer und 20 Frauen, ihr Alter variierte zwischen 18 und 84 Jahren, mit einem Median (\pm SD) von 55,5 \pm 17,09 Jahren. 29 Patienten kamen mit der Diagnose eines CTCL, 15 hatten eine GvHD und 8 hatten eine andere Diagnose (chronische Lungenabstoßung nach Lungentransplantation beziehungsweise BO (n=4), exazerbierte Neurodermitis (n=2), Skleromyxödem Arndt-Gottron (n=1) und generalisierte Morphea (n=1)). Die Patienten mit CTCL wurden nach der Klassifikation der WHO-EORTC eingeteilt.

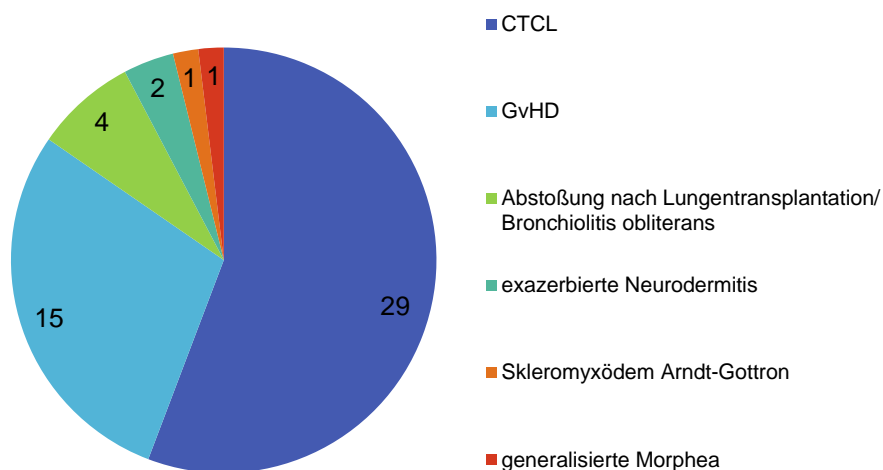


Abb. 6: Aufteilung des Patientenkollektivs

2.3 Ablauf der ECP-Behandlungen

Die Patienten wurden am ersten Behandlungstag einer klinischen Untersuchung unterzogen und ihnen wurde Blut abgenommen. Der Hämatokrit-Wert des vorhergehenden Zyklus war Richtwert, welche Zentrifugenglockengröße bei der Behandlung am ersten Tag verwendet wurde. Nach Punktion einer geeigneten Vene wurde der Patient mit dem UVAR® XTS™ System verbunden. War der Patient mit einem Port beziehungsweise einem Katheter versorgt, wurde dieser punktiert. In seltenen Fällen, in denen die Durchflussrate bei zentralvenösem Zugang keine ausreichende Flussrate erreichte, wurde ebenfalls peripher punktiert. Vor und nach der ECP sowie während jedes Sammelzyklus wurden jeweils Temperatur, Puls und Blutdruck der Patienten gemessen. Während der gesamten Behandlung waren Schwestern oder Pfleger anwesend, die bei Komplikationen beziehungsweise

Fehlermeldungen schnell eingreifen konnten. Die Patienten mit peripherem Zugang wurden mit einer Dialysekanüle 17G/1,5mm (Bionic Medizintechnik, Friedrichsdorf, Deutschland) punktiert, welche einen maximalen extrakorporalen Blutfluss von 200 ml/min erlaubt. Die Ports wurden mit Portnadeln mit einem Lumen von 20 Gauge bei einer Länge von 20,3 cm oder mit Portnadeln mit 22 Gauge-Lumen bei einer Länge von 20,3 cm (Bard Access System) punktiert. Verwendet wurde bei allen Behandlungen das UVAR® XTS™ Photopherese-System von Therakos. Als photoaktiver Stoff wurde die UVADEX® Sterile Solution (Therakos, Exton, PA; U.S.A.), die eine direkte Verabreichung in den Sammelbeutel erlaubt, verwendet.

Je nach Antikoagulationsstatus des Patienten kam Heparin in verschiedener Dosierung als Antikoagulant zur Anwendung. In der Anfangszeit variierte die Menge der Injektionseinheiten (IE) bei den verschiedenen Patienten zwischen 1000 bis 15000 IE pro 500 Milliliter NaCL-Lösung. Mittlerweile hat sich allerdings eine Menge von 15000 IE in 500 ml NaCL- Lösung etabliert. Bei Patienten mit Vollheparinisierung wurde die Heparindosis auf 10000 IE pro 500ml NaCl-Lösung verringert.

2.4 Das UVAR® XTS™ Photopherese-System

Alle Behandlungen wurden mit dem UVAR® XTS™ System von Therakos durchgeführt. Um auch mögliche Komplikationen und ihre Ursachen verstehen zu können, finden sich im Folgenden eine Beschreibung des Geräts, des exakten Behandlungsvorgangs und möglicher Fehlermeldungen. Die Grundlageninformationen wurden, wenn nicht anders vermerkt, aus dem Benutzerhandbuch von Therakos entnommen (Therakos, 1998).

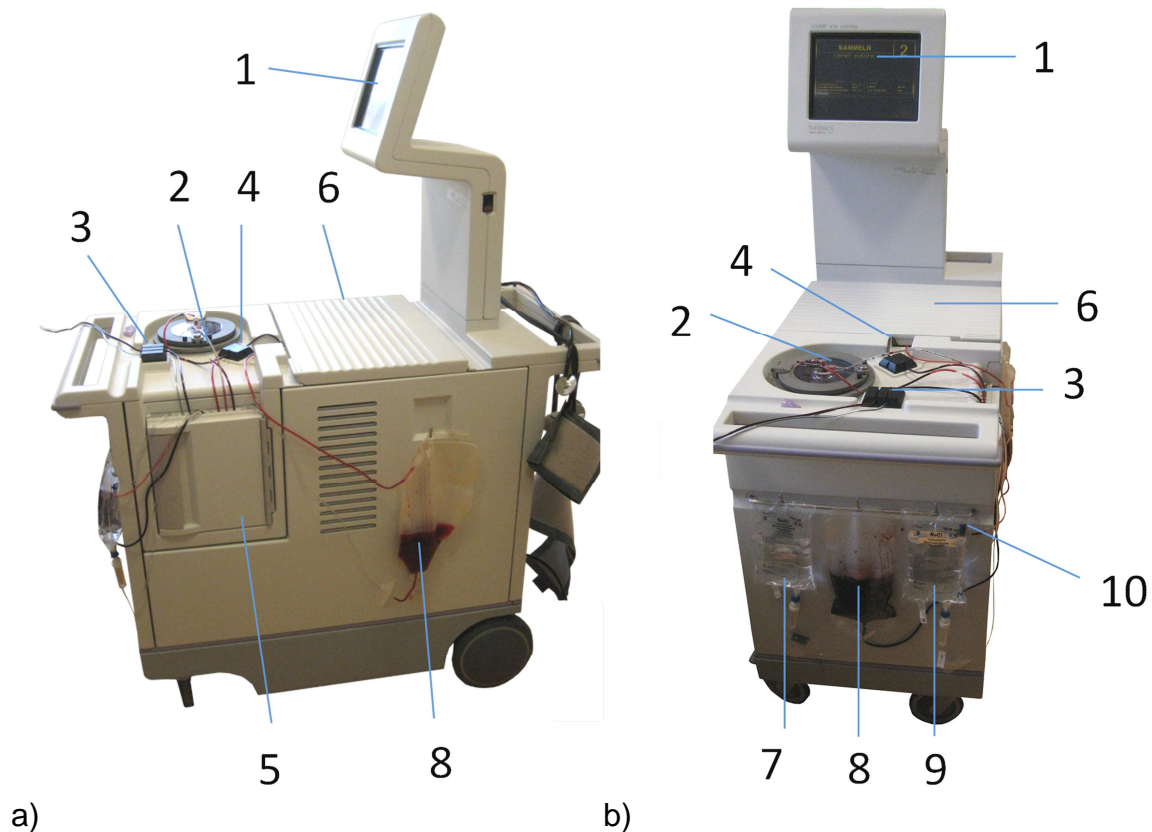


Abb. 7: Ansicht des UVAR® XTS™ Photopheresesystems von der Seite (a) und von vorne (b)

(Bilder des ECP-Geräts des Universitätsklinikums Mannheim, Beschriftung nach (Therakos, 1998))

- 1) Bedienungsschnittstelle
- 2) Zentrifuge
- 3) Luftdetektor
- 4) Hämatokritsensor
- 5) Fluid Logic Modul
- 6) Photoaktivierungskammer
- 7) Antikoagulanzebeutel
- 8) Rücklaufbeutel
- 9) Kochsalzlösung
- 10)Datenschlüssel

Das UVAR® XTS™ Gerät setzt sich aus folgenden, für die Behandlung wichtigen, Komponenten, zusammen (Abb. 7):

- Bedienungsschnittstelle mit integriertem Sensorbildschirm (1)
- Zentrifuge (2) mit integriertem Luftdetektor (3), Hämatokrit-Sensor (4) und Fluid Logic Controller (5)
- Leuchtenbaugruppe/ Photoaktivierungskammer (6)
- Aufhängevorrichtung für Antikoagulanze- (7), Plasma/Rücklauf- (8) und Kochsalzbeutel (9) sowie für den Datenschlüssel-Port (10)

Der Bedienungsschirm (1) ermöglicht das Ablesen der Behandlungswerte sowie den manuellen Eingriff in die Behandlung. Des Weiteren gestattet er die Vorgabe von Parametern, wie zum Beispiel der Sammelgrenzen, Rücklaufgrenzen oder die Einstellung der Zyklenanzahl und erleichtert somit eine patientenspezifische Behandlung.

Die Zentrifuge (2) dient zusammen mit der Zentrifugenschale der Trennung des Vollbluts in die Bestandteile Erythrozyten, Leukozyten und Plasma sowie der anschließenden Sammlung des buffy coats.

Der Hämatokritsensor (4) erfüllt den Zweck der Selektierung des optimalen buffy coats im Schritt der Sammlung des Leukozytenfilms, während der Luftdetektor (3) die Aufgabe erfüllt, bei Luftblasen in der Patientenleitung oder in der Antikoagulanzeleitung die Behandlung zu stoppen.

Das Photoaktivierungsmodul (6), das aus zwei Baugruppen à neun Lampen besteht, dient der optimalen Präsentation der Leukozyten bei der Bestrahlung.

Das separat mitgelieferte UVAR® XTST™ Behandlungskit, das zur Einmalverwendung vorgesehen ist, enthält folgende Bestandteile:

- Zentrifugenschale
- Photoaktivierungsmodul
- Hämatokrit-Küvette
- Fluid Logic-Modul (FLM)
- Rezirkulations- und Plasmabeutel
- Isotonische Kochsalzlösung, Antikoagulanze und Patientenleitungen
- Datenschlüssel

Die Zentrifugenschale (Haemonetics® Latham- Schale, Haemonetics S.A., SIGNY Centre, Switzerland) (Abb. 8) dient zusammen mit der Zentrifuge der Trennung des Vollbluts in die verschiedenen Blutbestandteile entsprechend ihrer spezifischen Dichte. Ganz unten in der Zentrifuge befinden sich schlussendlich nach Zentrifugation die Erythrozyten, gefolgt von der Leukozytenschicht und dem Plasma. Ausschlaggebend für den Beginn des Elutriationsschrittes ist der optische Sensor, der die Grenze zwischen Erythrozyten und Leukozyten durch Abschwächung eines Lichtstrahls, also durch eine herabgesetzte Lichtdurchlässigkeit, erkennt (Abb. 9). Beim Elutriationsschritt wird 80 ml Plasma aus dem Rückführungsbeutel in die Zentrifuge zurückgeführt, um den buffy coat von der obersten Schicht der Erythrozyten zu trennen. Die neue Software des UVAR® XTST™ Photopherese-System ist heute so programmiert, dass die Sammlung des buffy coats nach 40 ml automatisch beendet wird. Früher initiierte der Hämatokritsensor bei Messung eines Hämatokritwertes von 3% die Sammlung des buffy coats. Wenn der Hämatokritsensor einen Transmissionsgrad erkennt, der einem Hämatokrit von 24% entspricht, bevor die 40 ml erreicht sind, schaltet er vorzeitig ab. Der Hämatokritwert von 24% gewährleistet, dass die Leukozyten, die ähnliche spezifische Gewichte aufweisen wie junge Erythrozyten, auch in der Leukozytenschicht miteingeschlossen

werden. Bei anormaler Erythrozytenmorphologie oder sehr niedrigem Hämatokrit kann es wegen verspätetem Signal des Hämatokritsensors zu vergrößertem und erythrozytenreicherem Behandlungsvolumen und anschließend zu einer verlängerten Photoaktivierungszeit oder zum Überschreiten des Leukozytenvolumens kommen.

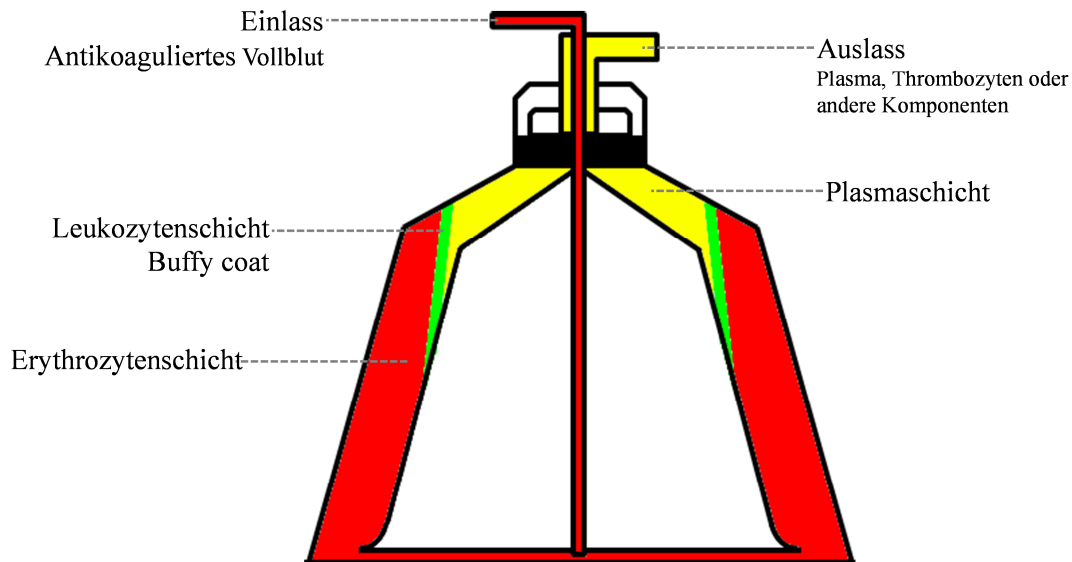


Abb. 8: Aufbau der Zentrifuge und Prinzip der Auftrennung der Blutbestandteile

Bei der Trennung des Vollblutes durch Zentrifugation resultieren, basierend auf den spezifischen Gewichten der Blutbestandteile, eine Erythrozyten-, eine Leukozyten- und eine Plasmaschicht.
(eigene Abbildung, modifiziert nach dem Handbuch von Therakos)

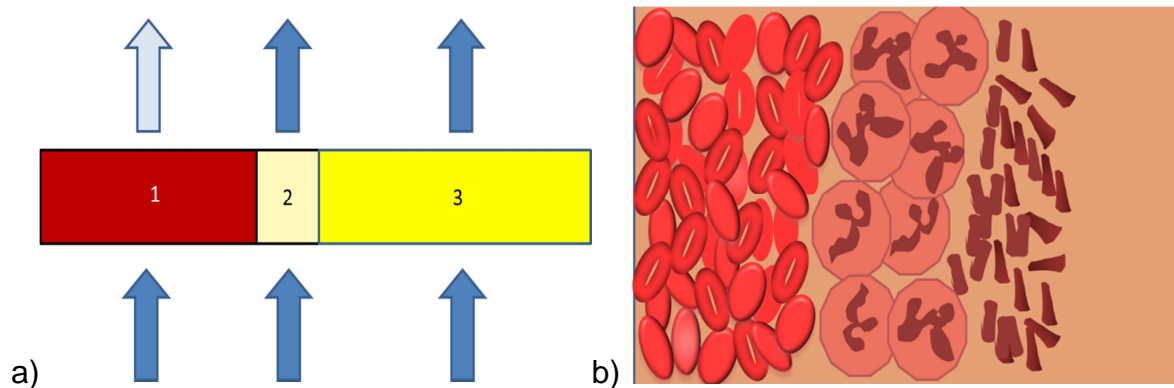


Abb. 9: Das Prinzip des Hämatokritsensors

- Durch die Abschwächung eines Lichtstrahls an der Grenze zwischen der Erythrozyten- und der Leukozytenschicht führt der Hämatokritsensor zum Start der Elutriationsphase.
- Das Prinzip der Zelltrennung
(von links nach rechts: Erythrozytenschicht, buffy coat, Thrombozyten und Plasma)
(eigene Abbildung, modifiziert nach dem Handbuch von Therakos)

Das Photoaktivierungsmodul (Abb. 10), auch Behandlungskammer genannt, setzt sich aus mehreren Kanälen, die jeweils etwa 10 ml fassen können, zusammen. Insgesamt fasst das Photoaktivierungsmodul ein Behandlungsvolumen von 85 ml, der Rest des gesammelten buffy coats zirkuliert in der Photoaktivierungsphase mit einer Flussrate von circa 100 ml/min zwischen Kammer und Rezirkulationsbeutel (Andreu et al., 1994). Diese kontinuierliche Zirkulation gewährleistet, dass alle Zellen gleichmäßig bestrahlt werden. Bei einem für die Bestrahlung optimalen buffy coat ist eine definierte Verteilung der Blutbestandteile in den Kammern vorhanden.

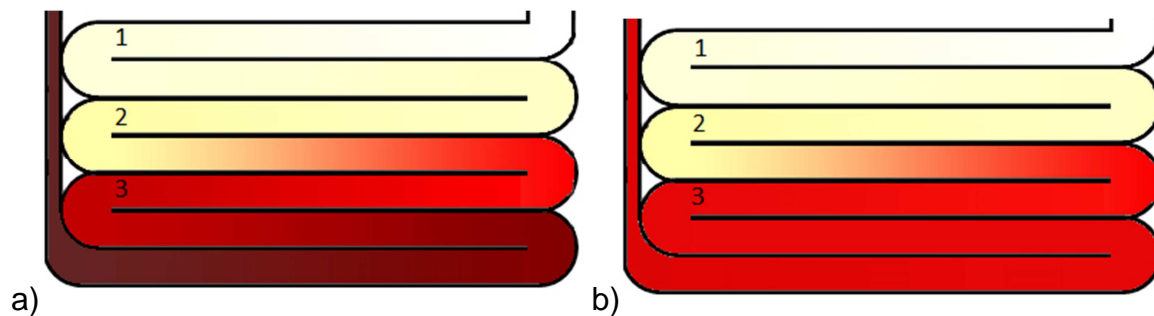


Abb. 10: Aufbau des Photoaktivierungsmoduls

- a) Normalansicht:
 - 1) Plasma
 - 2) Leukozyten
 - 3) Erythrozyten
- b) Aussehen bei niedrigem Hämatokrit oder bei anormaler Erythrozytenmorphologie
(eigene Abbildung, modifiziert nach dem Handbuch von Therakos)

Das Fluid Logic Modul kann als der Dreh- und Angelpunkt des gesamten Kreislaufs angesehen werden, da bei jedem Schritt Blut zu ihm zurück- und von dort an seinen Bestimmungsort gepumpt wird. Es ist aus einem komplizierten Kreislauf mit zusätzlichen Klappen, Pumpen, Druckluftventilen und einem Blutfilter aufgebaut. Auch die Sammelrate wird im Wesentlichen durch das FLM und seine Funktion der Druckregulierung bestimmt. Natürlich spielt bei der Regulierung der Sammelrate allerdings auch die Beschaffenheit des venösen Zugangs eine Rolle.

Das Antikoagulant dient der Vermeidung von Koagulationskomplikationen innerhalb der Maschine und wird im Allgemeinen im Verhältnis 10:1 zum Sammlervolumen/Minute zugeführt. Des Weiteren hält die Antikoagulantquelle die Vene offen, wenn kein Blutstrom von oder zu dem Patienten besteht. Die Kochsalzlösung wird einerseits dazu verwendet, dem Patienten bei Bedarf einen Flüssigkeitsbolus zu geben und andererseits dazu, Luft aus den Leitungen zu entfernen oder das Behandlungskit in bestimmten Stadien der Behandlung zu spülen. Der Plasma-beziehungsweise Rücklaufbeutel nimmt nach der Leukozytensammelphase sowohl Plasma als auch Erythrozyten auf, die am Ende jedes Entnahmekreislaufs gefiltert und dem Patienten wieder reinfundiert werden. Die verschiedenen Leitungen, wie Patienten-, Kochsalz- und Antikoagulantleitung komplettieren den komplizierten Aufbau des ECP- Geräts.

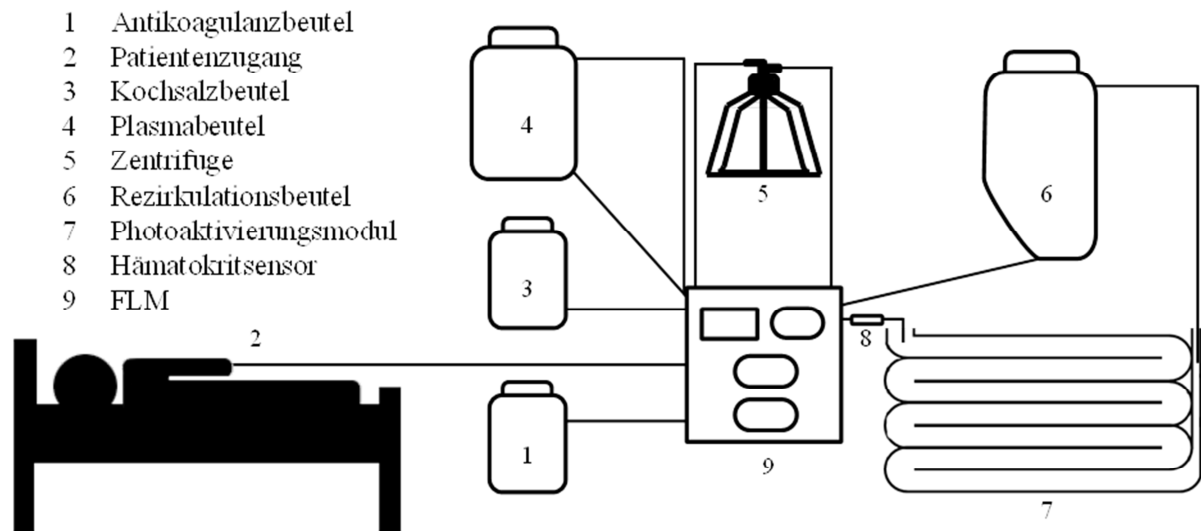


Abb. 11: Schematische Darstellung des ECP-Aufbaus
 (eigene Abbildung, modifiziert nach dem Handbuch von Therakos)

Dem Patienten wird über einen peripherenvenösen oder zentralnervösen Zugang Vollblut entnommen (2). Dieses fließt durch das FLM (9), dem Dreh- und Angelpunkt des Photoaktivierungsgerätes und wird anschließend in die Zentrifugenglocke (5) geleitet. Durch Zentrifugation findet dort die Trennung des Vollblutes in seine Bestandteile (Plasma, Leukozyten und Erythrozyten) statt. Der Hämokritsensor (8) detektiert durch die Zentrifugenglocke gestrahltes blaues LED-Licht und definiert durch eine Abschwächung des Lichtstrahls, wann die Sammelphase beendet und die Elutriationsphase (=Auswaschphase) beginnen kann. Bei der Elutriationsphase wird zur verbesserten Abtrennung/Auswaschung der Leukozyten das abgeschöpfte Plasma aus dem Plasmabeutel (4) über das FLM wieder in die Zentrifugenschale zurückgepumpt. Das zu bestrahlende Volumen, nämlich der buffy coat, wird auf der Oberseite der Zentrifugenschale durch weiteres Einleiten von Vollblut hinausgedrängt und mit einem bestimmten Anteil an Erythrozyten und Plasma in das Photoaktivierungsmodul (7) gepumpt. Bei normalem Ablauf bleiben dabei die Blutbestandteile getrennt. Ein weiterer Sammelzyklus, mit der Sammlung von Leukozyten, schließt sich an.

Das Leukozytenvolumen aller Entnahmezyklen wird am Ende wieder in die Zentrifugenschale zurückgeleitet, dort durch Zugabe von Plasma aus dem Plasmabeutel (4) und dem Kochsalzbeutel (3) verdünnt und nach erneuter Konzentrierung und Entfernung der Erythrozyten, in den Rezirkulationsbeutel (6) geleitet. Unter kontinuierlicher Zirkulation findet dann nach Abschluss der Sammelphasen im Photoaktivierungsmodul die Photoaktivierung statt.

Ablauf der Zyklen:

Abhängig von der verwendeten Zentrifugenschalengröße und dem passenden Datenschlüssel läuft die ECP-Behandlung in der Regel in 3 oder 6 Sammelzyklen ab. Die meisten dieser Zyklen durchlaufen grundsätzlich dieselben Schritte und sind folgendermaßen aufgebaut (Abb. 12):

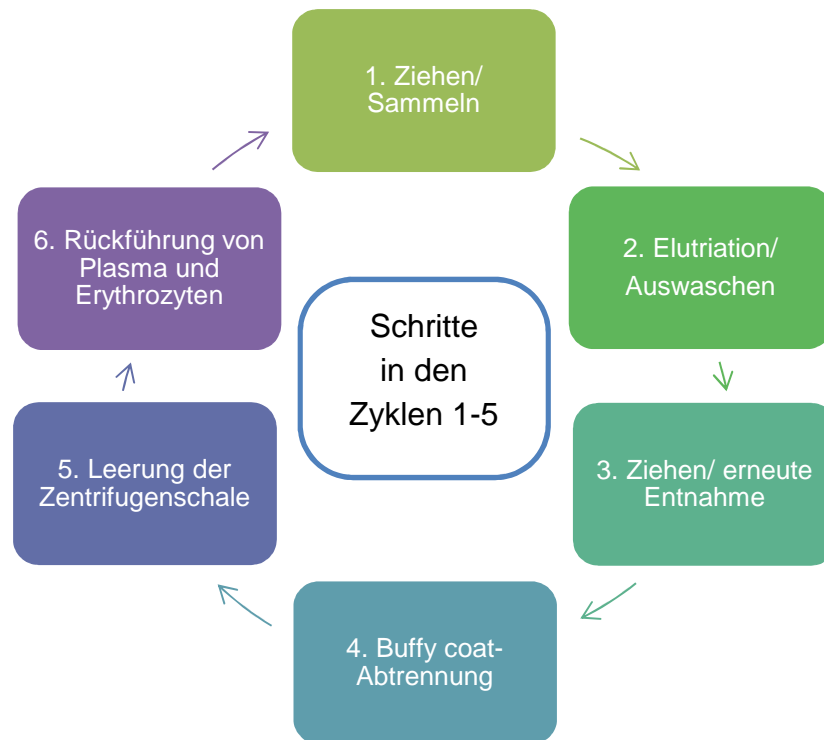


Abb. 12: Ablaufende Schritte in den Zyklen 1-5

(eigene Abbildung, modifiziert nach dem Handbuch von Therakos)

1. Über den venösen Zugang (2) und das FLM (9) wird dem Patienten Vollblut entnommen und in die Zentrifuge (5) geleitet, die mit der Trennung des antikoagulierten Blutes beginnt. Wenn sich die Schale füllt, wird Plasma verdrängt und über das FLM (9) in den Plasmabeutel (4) geführt. Das extrakorporale Volumen, das zur Füllung der Schale erforderlich ist, hängt unter anderem vom Hämatokritwert und der Erythrozytenmorphologie des Patienten ab. Je niedriger der Hämatokrit, desto höher ist das extrakorporale Volumen, da mehr Vollblut benötigt wird, um die Zentrifugenschale mit Erythrozytenkonzentrat zu füllen.

2. Die Elutriation beginnt, sobald 40 ml buffy coat gesammelt wurden. Plasma wird durch das FLM aus dem Plasmabeutel (4) in die Zentrifugenschale zurückgepumpt. Ziel der Elutriation ist eine verbesserte Trennung der verschiedenen Blutkomponenten. Da Plasma eine geringere Dichte besitzt als rote Blutkörperchen, wird es nach oben zentrifugiert und nimmt dabei gleichzeitig in der Erythrozytenschicht verbliebene Leukozyten mit.

3. Dieser Schritt ist von den Hämatokritwerten des Patienten abhängig und kann in Zyklus 2-5 zusätzlich durchgeführt werden, um die Zentrifugenschale ganz zu füllen. Dieser zweite Entnahmezyklus dient dazu, das extrakorporale Volumen zu

verringern, da bereits 20-40ml des gesammelten Plasmas dem Patienten zurückgeführt werden. Der Rest des Plasmas wird in die Behandlungskammer geleitet.

4. Der optische Sensor (8) detektiert die Grenzfläche zwischen roten Blutkörperchen und Leukozytenfilm (Abb. 9a) und bei Messung des optimalen Hämatokritwertes wird der buffy coat in das Photoaktivierungsmodul verdrängt.

5. Durch das FLM wird die Erythrozytenfraktion von der Zentrifuge in den Rezirkulationsbeutel gepumpt und das zu bestrahlende Volumen, das aus Plasma, Leukozyten und Erythrozyten besteht, wird in das Photoaktivierungsmodul befördert.

6. Die nicht gesammelten Zellen inklusive Plasma werden aus dem Plasmabeutel in das FLM und von dort nach Passage eines Blutfilters zum Patienten zurückgeführt.

Im letzten Zyklus, normalerweise Zyklus 6 oder 3 laufen folgende Schritte ab (Abb. 13):

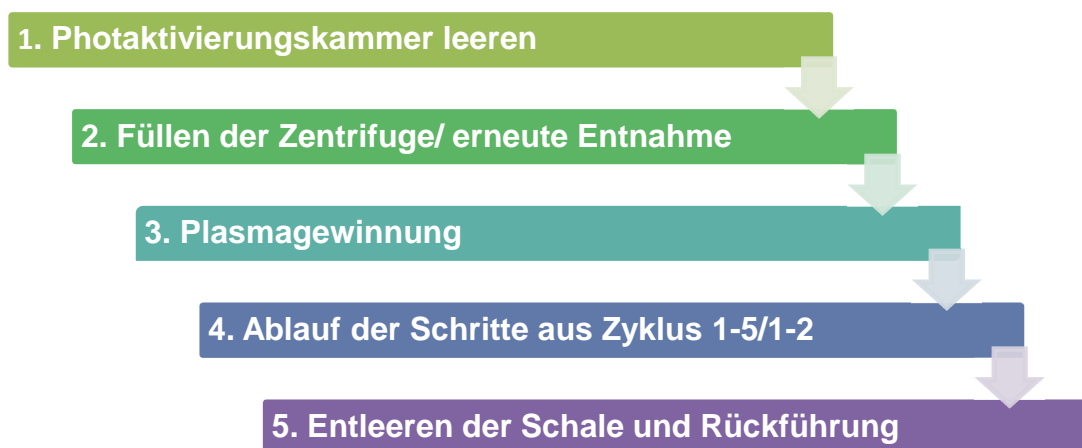


Abb. 13: Ablaufende Schritte im letzten Zyklus
(eigene Abbildung, modifiziert nach dem Handbuch von Therakos)

1. Die Photoaktivierungskammer wird geleert und die Leukozytenschichten aus allen vorhergegangenen Sammelzyklen (=buffy coat) in den Rezirkulationsbeutel gepumpt.
2. Der buffy coat wird vollkommen in die Zentrifuge gefüllt und nochmals zentrifugiert. Durch die Entfernung der Erythrozyten aus dem buffy coat ergibt sich eine konzentrierte Leukozytenschicht, die anschließend
3. mit Plasma und Kochsalzlösung verdünnt wird. Dafür wird nochmals circa 80 ml Plasma gesammelt und in die Zentrifugenschale geleitet. Endprodukt dieses Konzentrationsschritts ist ein Behandlungsvolumen mit einem deutlich verringerten Hämatokrit von 1,5- 2%.
4. Zum letzten Mal wird der Leukozytenfilm gesammelt und anschließend in die Photoaktivierungskammer transportiert.
5. Rote Blutkörperchen und Plasma werden dem Patienten über das FLM rückgeführt.

Photoaktivierung:

Anschließend erfolgt nach Berechnung der geeigneten Dosierung, durch die Formel $\text{Behandlungsvolumen} \times 0,017 = \text{UVADEX-Volumen in ml}$, die Injektion von UVADEX® und darauffolgend die Photoaktivierung des buffy coats. Das Volumen, das bestrahlt wird, setzt sich im Normalfall aus etwa 90 ml Kochsalzlösung, 80 ml Plasma und ungefähr 80-100 ml mit Leukozyten angereichertem Blut zusammen. Das Behandlungsvolumen beträgt im Durchschnitt 265 ml, kann aber bei niedrigem Hämatokrit auch höher sein. Die Photoaktivierungszeit korreliert mit der Menge des Behandlungsvolumens, dem Hämatokrit des buffy coats (durchschnittlicher und erwünschter Hämatokrit-Wert des Behandlungsvolumens ist 1,5% bis 2,05%) und den verbleibenden Stunden des Lichtsets.

Eine langsamere Gesamtsammelrate des Blutes, die sich über den Monitor einstellen lässt, führt im Allgemeinen zu kürzeren Photoaktivierungszeiten. Dies resultiert aus der besseren Zelltrennung bei längerer Verweildauer des Blutes in der Zentrifugenschale. Da alle Schichten hochkonzentriert sind, ergibt sich ein niedrigerer Hämatokrit Wert im buffy coat.

Um eine optimale Zelltrennung zu gewährleisten und kürzere Behandlungszeiten zu erreichen, ist es deshalb angezeigt, den Grenzwert der Sammelrate auf 30 ml/min herabzusetzen.

Im Durchschnitt lässt sich so eine Behandlungsdauer von 3 Stunden für die Zentrifugenglockengröße 125 und eine Zeitdauer von 2:45 Stunden bei Verwendung der Zentrifugenschale 225 erreichen.

Reinfusion:

Anschließend wird das mit Leukozyten angereicherte Blut über das FLM zurück in den Körper des Patienten gepumpt. Die Rücklaufrate variiert, ist bei der Plasmafraktion am höchsten und kann einen Höchstwert von 100 ml/min erreichen. Nach maschineller Rückführung bleibt ein Restvolumen von etwa 200 ml, bestehend aus Kochsalzlösung, Antikoagulanzlösung und Vollblut, im Set übrig. Treten Komplikationen auf oder entscheidet man sich aus klinischen Gründen dafür, so lässt sich dieses verbliebene Blutvolumen auch manuell mithilfe des Rezirkulationsbeutels, der über einen Anschluss für ein Bluttransfusionsset mit Filter verfügt, zurückführen. Dies hat den Vorteil, dass alle roten Blutkörperchen zurückgeführt werden können. Nach Beendigung der Photoaktivierung werden mittlerweile bei den Patienten, die im Universitätsklinikum Mannheim in 2-3 wöchigen Abständen Therapie erhalten, die Erythrozyten immer manuell zurückgeführt, um bei längerfristiger ECP-Behandlung die Entwicklung einer Anämie zu verhindern.

2.5 Beschreibung der möglichen Komplikationen bei der Behandlung mit der ECP

Auflistung nach Häufigkeitsvorkommen:

- Manuelle Rückführung der Erythrozyten

Die manuelle Rückführung der Erythrozyten wird beispielsweise nötig, wenn die Behandlung aufgrund der klinischen Situation oder eines Maschinenfehlers abgebrochen werden muss. Allerdings wurde diese Maßnahme im Universitätsklinikum Mannheim selten in diesem Kontext angewendet, sondern bei Patienten mit kurzen Behandlungsabständen als Routinemaßnahme eingeführt. Dies diente der Vorbeugung von Hämatokritwert Abfällen, da bei maschineller Rückführung ein geschätztes Volumen von ungefähr 100 ml Vollblut im UVAR® XTST™ ECP System verbleibt. Bei manueller Rückführung wird dieses Volumen mit ausgeführt und dem Patienten, ähnlich wie bei einer Bluttransfusion, über den venösen Zugang zurückgeführt.

- Mehrmalige Punktion

Häufig wurden aufgrund schlechter Venenverhältnisse mehrere Anläufe gebraucht, um den Patienten zu konnektieren und um eine ausreichende Flussrate zu erhalten. In vielen Fällen machen auch ein wiederkehrender Verschluss des Systems und eine daraus resultierende verringerte Flussrate eine erneute Punktion nötig.

- Verschluss

Unter diese Kategorie von Komplikation fällt einmal der Alarm „Verschluss des Patienten“ sowie die Mitteilung „Verschluss des gesamten Systems“. Verschluss des Patienten“ wurde unter anderem hervorgerufen durch eine Verlagerung der Nadel oder Bewegung des Patienten während „Verschluss des gesamten Systems“ mit einer Durchflussstörung innerhalb einer der Systemleitungen gleichzusetzen war. Flussraten unter den erforderlichen 7 ml/min führten zu dem Alarm „Verschluss des Patienten“.

- Neuer Abbocath

Ein neuer Abbocath war bei Verschluss des Systems vonnöten oder wenn aufgrund zu geringer Flussrate erneut punktiert werden musste.

- Abbruch

Abbruch wurde so definiert, dass trotz Behandlungsstart am Ende der Sitzung keine Photoaktivierung stattfand oder die Behandlung frühzeitig manuell beendet wurde. Gründe für den Abbruch waren unter anderem Maschinenfehler, wie zum Beispiel das Auftreten eines Blutlecks, ein Zustand des Patienten, der gegen eine Fortführung der Behandlung sprach oder Probleme mit dem Zugang. Zu letzterem gehörte zum einen der Portverschluss, eine zu niedrige Flussrate beim Sammeln des Vollblutes oder ein fehlender Zugang aufgrund schlechter venöser Verhältnisse.

- Zugang nicht möglich

Ein für die Behandlung passender Venenzugang wurde nicht gefunden. Mehrmaliges Auftreten dieser Komplikation und daraus resultierende Unmöglichkeit der Durchführung der ECP stellte eine Indikation zur Implantation eines zentralvenösen Zugangs dar.

- Systemfehler

Ein Systemfehler lässt sich laut Bedienungshandbuch des ECP-Geräts nicht beheben und erfordert immer eine anschließende manuelle Rückführung. Manche Systemfehlermeldungen lassen sich laut einem technischen Merkblatt von Therakos allerdings durch ein mehrmaliges Aus- und Einschalten des ECP-Geräts zurückstellen.

- Flussrate

Um eine optimale Zelltrennung bei gleichzeitig kurzmöglichster Behandlungszeit zu gewährleisten, ist eine definierte Flussrate obligat. Wurde diese nicht erreicht, musste erneut punktiert werden.

- Parametereinstellungen verändern

Trotz standardisierten Parametereinstellungen, wie zum Beispiel der von Therakos empfohlenen Sammelrate von 30 ml/min oder der Reinfusionsrate von 100 ml/min, lassen sich diese Vorgaben patientenspezifisch ändern. Gründe für die Änderung der Vorgabeparameter liegen zum Beispiel in der Krankengeschichte oder der aktuellen klinischen Situation der Patienten. So ist eine Senkung der Rückgaberate bei Patienten mit Lungeninsuffizienz, Niereninsuffizienz, fragilen Blutgefäßen oder allgemein bei Patienten, die schnelle Flüssigkeitsverlagerungen nicht vertragen, in Erwägung zu ziehen. Eine Umstellung der Sammelrate wegen schlechter Zelltrennung aufgrund zu kurzer Verweildauer des Blutes in der Zentrifuge ist ebenfalls möglich. Ebenso lässt sich manuell eine Verkürzung der Behandlung durch Reduktion der Sammelzyklenanzahl auf 3-5 einstellen. Mögliche Indikationen sind die klinische Verfassung des Patienten oder ein Überschreiten des Leukozytenvolumens.

- Zykluszahl verringert

Bis zu dem Beginn des letzten Sammlungszyklus lässt sich eine frühzeitige Photoaktivierung einleiten und somit die Zykluszahl verringern. Gründe hierfür können beispielweise eine schlechter Zugang, der klinische Zustand des Patienten oder eine fehlerhafte Zusammensetzung des buffy coats sein.

- Zyklusvolumen überschritten

Dieser Alarmzustand weist darauf hin, dass ein erhöhtes Volumen von Vollblut in das Behandlungskit gelangt ist. Bei der 225er Zentrifugenschale tritt dieser Alarm bei einem extrakorporalem Volumen von 600 ml auf, bei der 125er Zentrifugenschale bei 400 ml. Grund für das erhöhte Volumen kann ein zu niedriger Hämatokritwert, eine Dysfunktion des optischen Sensors oder ein Zentrifugenschalenleck sein. Das Vorkommen dieser Fehlermeldung muss eine Bewertung nach sich ziehen, ob die Behandlung fortgeführt werden beziehungsweise ob der Patient ein höheres EKV vertragen kann.

- Leukozytenvolumen überschritten

Hier überschreitet das Volumen der Leukozyten in der Photoaktivierungskammer einen Grenzwert von 150 ml. Grund hierfür können unter anderem die frühzeitige Auslösung des optischen Sensors bei trübem Plasma durch hohe Lipidwerte oder hohe Bilirubinwerte sein. Ebenso wie bei der vorher beschriebenen Komplikation ist eine Bewertung der Situation obligat.

- **Blutleck**

Entdeckt der Flüssigkeitssensor in der Zentrifugentrommel Blut, handelt es sich um ein Leck in der Zentrifuge oder in einer der zu- oder abführenden Leitungen mit daraus resultierendem Blutaustritt. Die Behandlung ist unverzüglich abubrechen, da das Behandlungsvolumen nicht mehr steril ist und ein kontinuierlicher Kreislauf nicht mehr gewährleistet ist. Bei Nichtabbruch kann es zu gefährlichen Komplikationen aufgrund des erhöhten extrakorporalen Blutvolumens kommen.

- **Blutpumpenfehler**

Dieser Alarm tritt bei nicht erwartetem Luftvorkommen im FLM auf. Er tritt vor allem im Zentrifugenentleerungsschritt auf, wenn im FLM Luft detektiert wird, obwohl noch eine Differenz zwischen zugeführtem und abgepumptem Volumen der Zentrifugenschale besteht. Ursache für die Differenz können zum einen ein schlechter Zugang, aber auch erhöhte Thrombozytenwerte oder Blutablagerungen an den Rändern der Zentrifugentrommel sein. Bei häufigem Auftreten ist eine Neubewertung der Antikoagulanzdosis angezeigt.

- **Luftalarm**

Finden sich Luftblasen in der Patienten- oder Antikoagulanzleitung, stoppt das UVAR® XTS™ System die Behandlung solange, bis diese entfernt sind. Dieser Alarm findet sich häufig in der ersten Entnahmephase, wenn die Zugangs- oder Patientenleitung nicht vollständig gefüllt ist.

- **Behandlungskit defekt**

Ursächlich ist ein Defekt an einer der Komponenten des Behandlungskits. Beispielsweise kann der Datenschlüssel defekt sein oder das Vorfüllen des FLM nicht ordnungsgemäß durchgeführt worden sein. Ein neues Kit muss verwendet werden.

- **ECP-Gerät defekt/ Spannungsfehler/ Stromausfall**

In seltenen Fällen konnte wegen Defekten, wie zum Beispiel fehlerhafter Anzeige auf dem Monitor, Stromausfall oder einem Spannungsfehler, keine ECP- Behandlung durchgeführt werden.

- **Hämatokritsensor defekt**

Bei einer Störung des Hämatokritsensors wurde die Behandlung abgebrochen, da der Sammlungsschritt und der Aufbau des Leukozytenfilms nicht unterbrochen werden und der Patient wegen der erhöhten Blutentnahme gefährdet sein kann.

Patientenbezogene Komplikationen:

Auch wenn die systemischen Nebenwirkungen bei ECP-Therapie sehr sporadisch auftreten, so kommen sie doch vor und werden im Folgenden aufgeführt.

Einige der Patienten, oft solche mit Vorerkrankungen, reagierten auf die Flüssigkeitsverschiebungen mit niedrigem Blutdruck, Schwindel oder Kopfschmerzen. Auf der anderen Seite erhielten einige Patienten auch schnell blutdrucksenkende Medikamente wie zum Beispiel Bayotensin®, da der Blutdruck während der Behandlung stark erhöht war. Manche Patienten klagten über

Unwohlsein, Müdigkeit beziehungsweise Abgeschlagenheit oder über den Geschmack von UVADEX® - Lösung im Mund.

Starke Blutdruckschwankungen oder schlechtes Vertragen der Flüssigkeitsverschiebungen erforderten die Infusion von Kochsalzlösungen, Ferrlecit-Lösung®, Haes® oder die Gabe von Bayotensin®.

2.6 Faktoren, die bei der ECP-Behandlung zu berücksichtigen sind

Es sollte vor der Behandlung auf jeden Fall ein komplettes Blutbild angefertigt werden, da die Werte für Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten wertvolle Informationen geben können, wie wahrscheinlich es ist, dass die Behandlung eines Patienten ohne unerwünschte Zwischenfälle abläuft.

Auswahl der passenden Zentrifugenschalengröße:

In den Richtlinien der American Association of Blood Banks (AABB) findet sich die Empfehlung, das extrakorporale Volumen bei Aphereseverfahren auf 15% des gesamten geschätzten Blutvolumens zu beschränken. Bei der Photopherese ist daher zu beachten, dass bei geringem Hämatokrit des Patienten ein größeres extrakorporales Volumen resultiert. Dies folgt aus der Tatsache, dass bei geringerem Hämatokrit mehr Blut benötigt wird, um in der Zentrifugenschale das Erythrozytenkonzentrat zu sammeln beziehungsweise um den Kit zu füllen. Des Weiteren ist zu beachten, dass bei abnormaler Erythrozytenmorphologie ebenfalls ein höheres extrakorporales Volumen zu erwarten ist. Grund hierfür ist der gestörte Mechanismus der Geldrollenbildung bei abnormer Konfiguration der Erythrozyten. Erythrozyten mit normaler Morphologie ordnen sich zu so genannten Geldrollen zusammen, wenn sie einer Fliehkraft ausgesetzt werden.

Therakos bietet zwei Zentrifugenschalen unterschiedlicher Größe an. Eine der beiden fasst 125 ml Blutvolumen, die andere 225 ml. Da die 225 ml fassende Zentrifugenschalengröße ein höheres extrakorporales Blutvolumen benötigt als die 125 ml fassende, ist es essentiell, vor der Behandlung das geschätzte Blutvolumen auszurechnen, um die für den Patienten passende Schale zu verwenden. Die Berechnung des geschätzten Blutvolumens (TBV) ist Entscheidungsbasis, welche Zentrifugenschale für den Patienten zu nehmen ist. Hierbei fließen sowohl der Faktor Körperbau, bei dem zwischen muskulös, normal, dünn und korpulent unterschieden wird, als auch das Körpergewicht des Patienten mit ein ($TBV = \text{Gewicht in kg} \times \text{Körperbaufaktor}$). Im untersuchten Patientenkollektiv wurde der Hämatokritwert am ersten Behandlungstag des vergangenen Zyklus als Richtwert für die Entscheidung für die große oder kleine Zentrifugenglocke genommen.

Die 225 ml fassende Zentrifugenschale erfordert ein größeres extrakorporales Volumen, bietet laut Therakos allerdings eine weniger zeitaufwendige Sammlung, eine bessere Sammlungseffizienz und höhere Leukozytenzahlen im abschließenden Behandlungsvolumen. Dies resultiert aus der längeren Verweildauer des Blutes in der Zentrifuge.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Zentrifugenschalengrößen ist der Zyklus, in dem das größte extrakorporale Volumen zu verzeichnen ist. Bei Verwendung der Zentrifugenschale 125 ist dies der Sammelzyklus 5, während bei der Zentrifugenschale 225 schon in Zyklus 1 das größte extrakorporale Volumen zu erwarten ist. Dies hat insofern klinische Relevanz, da in diesem Zyklus auch mit den meisten Patientenkomplikationen bei hämodynamisch instabilen Patienten gerechnet werden muss.

Wird eine 125 ml Zentrifugenschale verwendet, um Patienten mit einem Hämatokrit höher als 42% zu behandeln, kann es zu technischen Schwierigkeiten kommen, da durch den optischen Sensor der Sammelzyklus schneller gestoppt wird und keine ausreichende Menge an buffy coat gesammelt wird. Dies resultiert aus der höheren Menge an Erythrozyten, aber geringerem Anteil an Plasma und buffy coat in der Zentrifuge. Bei Patienten mit einem Hämatokritwert unter 34% sollte immer eine kleine Zentrifugenschale gewählt werden.

Das UVAR® XTS wurde ursprünglich für die Verwendung der 225ml Zentrifugenschale entwickelt.

Zelltrennung:

Eine Einstellung der Sammelrate auf geringe und mäßige Durchflussraten ist Voraussetzung dafür, dass das Blut länger in der Zentrifuge verbleibt und dadurch die einzelnen Blutbestandteile besser separiert werden. Bei sehr hoher Leukozytenzahl ist die Zelltrennung gestört, mit der Folge, dass der Hämatokritsensor keinen Sammelendpunkt erkennt. Wird im ersten Zyklus mehr als 80 ml an Buffy Coat gesammelt, so wird in den darauffolgenden Zyklen die Sammlung des Leukozytenfilms verzögert. Dies dient dem Zweck der besseren Trennung und der Minimierung des Plasmaanteils.

Die Leukozytenzahl:

Patienten mit einem CTCL sind aufgrund einer niedrigen Anzahl an funktionstüchtigen Leukozyten stärker gefährdet, eine Infektion zu bekommen. Hier muss der Nutzen der ECP-Behandlung gegenüber der potenziellen Infektionsgefahr abgewogen werden. Auch bei Patienten mit einer erhöhten Leukozytenzahl muss eine Bewertung der Situation und gegebenenfalls ein manuelles Eingreifen in die Behandlung in Erwägung gezogen werden. Dies resultiert aus der Tatsache, dass sowohl die Zelltrennung als auch der Hämatokritsensor durch eine erhöhte Leukozytenkonzentration gestört sein können.

Die Thrombozytenzahl:

Bei sehr niedrigen Zahlen kann die Herabsetzung der Heparinkonzentration indiziert sein, dies gilt ebenso für eine Vollheparinisierung des Patienten.

2.7 Statistik

Die Mediane aller auf den Behandlungsprotokollen dokumentierten Behandlungsdaten (Durchflussrate, bestrahltes Volumen, Behandlungszeit, Photoaktivierungszeit, maximale systolische und diastolische Blutdruckdifferenz) wurden mit dem Programm Excel für jeden Patienten zunächst in einer Einzeltabelle erfasst und anschließend in eine Übersichtstabelle, die alle Patienten enthielt, übertragen. Die Patienten wurden abhängig von ihrer Erkrankung in 3 Gruppen, nämlich die der kutanen Lymphome (CTCL), der GvHD (GvHD) und die der Gruppe „andere Erkrankung“ (andere), eingeteilt. Kodiert wurde jeder Patient abhängig von seiner Grunderkrankung mit der in der Klammer genannten Abkürzung und einer ihm zugeordneten Nummer. Für den Vergleich der Behandlungen mit unterschiedlichen Zugängen beziehungsweise unterschiedlichen Zentrifugenglockengrößen wurden 6 Übersichtsgruppen gebildet (siehe Abb.14). Die Anzahl aller dokumentierten Komplikationen wurde für jeden Patienten zusammen mit der jeweiligen Untergruppe in eine weitere Übersichtstabelle eingetragen.

Die Datenanalyse wurde mit dem Statistikprogramm SAS 9.2 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) durchgeführt. Berechnet wurden die statistischen Maßzahlen für alle Behandlungsdaten und die Häufigkeit der Komplikationen getrennt nach Gruppen. Um Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bezüglich der Behandlungsdaten zu ermitteln, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewandt. Der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon kam beim Vergleich der Anzahl von Komplikationen zum Einsatz. Bei der Interpretation der Testergebnisse wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 verwendet. Des Weiteren wurde mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient die Beziehung der Behandlungsdaten überprüft.

Aufgrund der großen Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsanzahl der unterschiedlichen Zugänge wurde bei den Berechnungen mit SAS eine Gewichtung gemäß der Behandlungsanzahl miteinbezogen.

Für die Klassifikation der SS-Patienten wurde zusätzlich zur Bestimmung des jeweiligen Krankheitsstadiums eine Übersichtstabelle der Gewebebank der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Mannheim, die unter anderem die Diagnose der Patienten, Informationen über entnommene Hautbiopsien und Blutentnahmen enthielt, als Informationsquelle herangezogen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Behandlungsdaten der ECP

Insgesamt wurden in dem Zeitraum zwischen Einführung der ECP-Behandlung in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Mannheim zwischen dem 5. Juli 2001 und dem 23. November 2010 2108 ECP-Behandlungen durchgeführt. Für 2038 der ECP-Behandlungen liegt eine vollständige Dokumentation mit der Angabe der Zentrifugenglockengröße vor. Nur diese Behandlungen wurden in die Auswertung miteingezogen. Die Dokumentation erfolgte ab dem 15. Juli 2002 anhand standardisierter Patientenprotokolle, die dann zusätzlich zu dem zu Beginn eingeführten Behandlungsbuch bei der Dokumentation zur Anwendung kamen.

Bei einem Großteil der Behandlungen (n=1765; 86,6 %) wurde die Behandlung über einen peripheren Zugang durchgeführt. Die meisten dieser Behandlungen mit peripherem Zugang wurden mit einer Zentrifugenglocke mit 125 ml Fassungsvermögen durchgeführt (n=1550; 76,05 %). Eine Zentrifuge mit 225 ml Fassungsvermögen wurde bei peripherem Zugang bei 215 Behandlungen (10,55 %) verwendet.

Bei allen Patienten wurde die ECP zu Beginn peripher durchgeführt. Bei zu schlechten Venenverhältnissen in der Peripherie, gehäuft zu niedriger Flussrate und weiteren Komplikationen war die Indikation für die Implantation eines zentralvenösen Zugangs gegeben. Hierbei wurde bei 7 Patienten ein Port verwendet, bei 2 Patienten ein Shaldon-Katheter und bei 2 Patienten ein Demers-Katheter. Bei insgesamt 239 (11,73%) der Behandlungen kam ein Port zum Einsatz. Dabei lag der Anteil an Behandlungen mit einer 125 ml fassenden Zentrifugenglocke bei 232 (11,39%). Nur 7 Mal (0,34%) wurde bei Verwendung eines Portzugangs eine große Zentrifuge verwendet. Die Gesamtzahl an Behandlungen mit Katheterzugang und kleiner Zentrifuge lag bei 34 (1,67%). Von diesen entfielen 27 Behandlungen (1,33%) auf einen Shaldon-Katheter und 7 (0,34 %) auf einen Demers-Katheter.

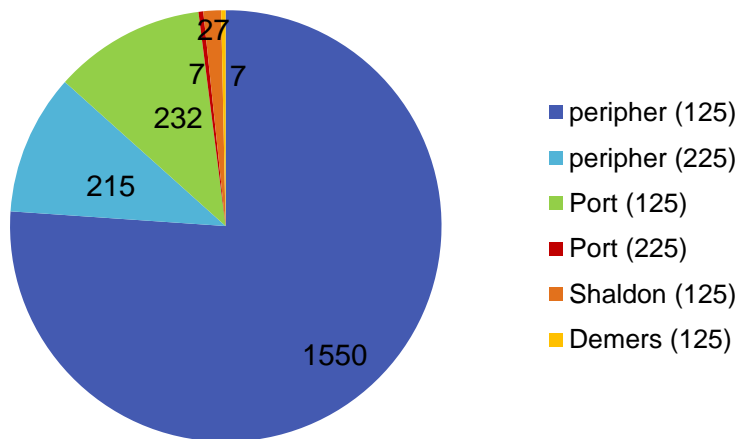


Abb. 14: Häufigkeit der verschiedenen Zugangswege für die ECP-Behandlung

Die Zahl in der Klammer gibt die Größe der verwendeten Zentrifugenschale an.
Gesamtzahl der Behandlungen, die in die Analyse miteinbezogen wurden: n=2038

3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden zwischen 2001 und 2010 52 Patienten mit der ECP behandelt. Das Patientenkollektiv teilte sich in 32 männliche und 20 weibliche Patienten auf. Der Median der Altersverteilung der Patienten lag bei $55,5 \pm 17,09$ (18-84) Jahren. Den größten Anteil stellten die Patienten mit der Diagnose eines CTCL mit einer Anzahl von 29 Patienten. Von diesen litten 6 Patienten an einer MF, 22 Patienten hatten als Diagnose ein SS und ein Patient präsentierte sich mit einem nicht spezifizierten primär kutanen peripheren T-Zell-Lymphom (PTCL-NOS). Einen zweiten großen Anteil stellten die Patienten mit einer chronischen GvHD mit einer Anzahl von 15 Patienten dar. Der Rest der ECP-behandelten Patienten („andere Erkrankungen“) litt unter einer BO (n=4), einer exazerbierten Neurodermitis (n=2), einem Skleromyxödem Arndt-Gottron (n=1) beziehungsweise einer generalisierten Morphea (n=1) (Abb. 15).

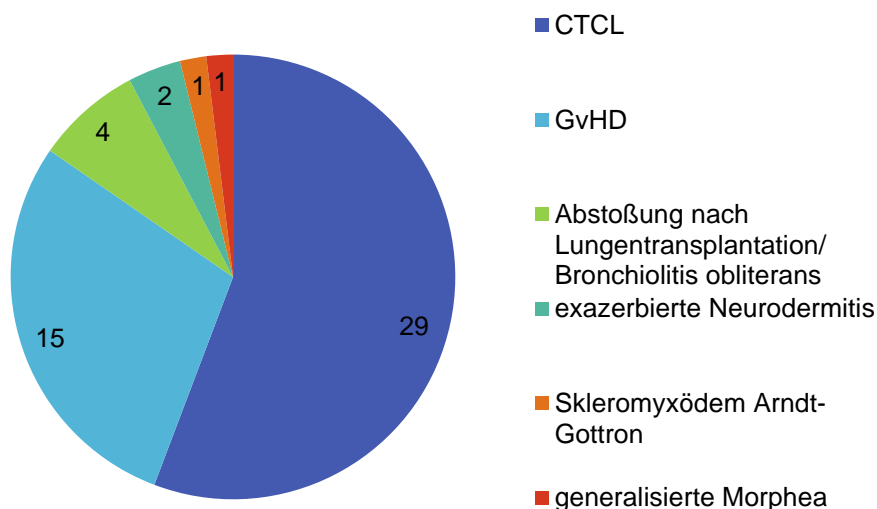


Abb. 15: Aufteilung des Patientenkollektivs nach Diagnosen (n=52)

Beschreibung des CTCL- Kollektivs (Tabelle 1):

Das Kollektiv der CTCL- Patienten bestand aus 19 Männern und 10 Frauen. Ihr Alter betrug zwischen 49 und 84 Jahren mit einem Median (\pm SD) von $66 \pm 10,39$ Jahren. Das Patientenkollektiv teilte sich durch die Diagnosen folgendermaßen auf: 13 Patienten hatten die Diagnose eines SS im Stadium IVA1 und 9 ein SS im Stadium IVA2. Weitere 6 Patienten kamen mit erythrodermischer MF in den Stadien IIIA (n=4), IIIB (n=1) und IVA (n=1). Ein Patient hatte ein nicht spezifiziertes primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom.

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der ISCL/EORTC - TNMB-Klassifikation für die MF und das SS (Olsen et al., 2007) (siehe Anhang). Einschränkungen gab es durch das Fehlen von diagnostischen Lymphknotenentnahmen bei einigen Patienten. Aus diesem Grund wurden SS- Patienten, die keine Lymphknotenbiopsie erhalten hatten, dem Stadium IVA1 zugeordnet.

Neben der ECP-Behandlung wurden die Patienten parallel mit Interferon- α in unterschiedlicher Dosierung (Roferon A®; 1,5-9 Mio IE 3 mal wöchentlich, n=22) und mit ein- bis fünfmal wöchentlicher PUVA [n=20, systemisch (n=18); Dusch-PUVA (n=1); Crème-PUVA (n=1)] oder mit Immunsuppressiva [Prednisolon (Decortin H®), 2,5-10 mg/Tag, n=4; Methylprednisolon (Urbason®), 10mg/Tag, n=1) oder einem Zytostatikum (Methotrexat, 20mg/Woche, n=1)] behandelt. Die Interferon- α - Therapie musste bei 2 Patienten wegen gravierender Nebenwirkungen, wie Oberbauchschmerzen, Leberwerterhöhung oder Verschlechterung des Hautzustandes abgesetzt werden.

Ein Großteil der CTCL-Patienten zeigte ein multimorbides Profil. Kardiale Erkrankungen jedweder Art (unter anderem Hypertonus, Myokardinfarkt, Arrhythmien, Klappeninsuffizienzen, Kardiomyopathien oder Myokarditis) wiesen 16 der 29 Patienten auf, während bei 7 der Patienten in der Vorgeschichte peripher vaskuläre Ereignisse (TVT) vorgefallen waren beziehungsweise diagnostiziert wurden (pAVK, Aneurysma). Weitere 6 Patienten hatten eine pulmonale Erkrankung (COPD, Lungenfibrose, Asthma bronchiale, obstruktives Schlafapnoesyndrom mit Cheyne-Stokes-Atmung) und jeweils 4 eine nephrologische Erkrankung (chronische Niereninsuffizienz, IgA-Nephropathie) oder in der Vorgeschichte bereits einen zerebralen Vorfall (Apoplex, Krampfanfall). Einen Diabetes mellitus Typ II wiesen 6 Patienten auf. Weitere Stoffwechselerkrankungen (Hyperurikämie, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hypo- oder Hyperthyreose) zeigten 8 Patienten, wobei bei diesen die Diagnose Hyperurikämie am häufigsten war. An einer Eisenmangelanämie litten 4 der Patienten und 1 Patient wies eine makrozytäre Erythropoese auf. 7 Patienten präsentierten sich mit einer psychiatrischen Erkrankung (depressive Verstimmung n=7, Zustand nach C2-Abusus n=3, Diazepam- Abusus n=1).

Zusammen erhielt diese Patientengruppe insgesamt 1345 ECP-Behandlungen mit einem Median von $38 \pm 36,81$ Behandlungen pro Patient. Die Spannweite reichte hierbei von der Durchführung von 2 Behandlungen bei einem Patienten bis zu einer Anzahl von 125 Behandlungen. Bei 7 Patienten konnte eine komplette Remission

erreicht werden, bei 6 Patienten zeigte sich eine partielle Remission und bei 4 Patienten stabilisierte sich der Krankheitsverlauf. 6 Patienten verstarben im Verlauf an ihrem CTCL und 4 Patienten starben an anderen Erkrankungen. Bei 2 Patienten konnte keine Aussage zum Therapieansprechen gemacht werden, da sie nach 10 beziehungsweise 16 ECP-Behandlungen nicht mehr im Universitätsklinikum Mannheim weiterbehandelt wurden.

Tab. 1: Klinische Daten der CTCL-Patienten

Pat.Nr	G	Alter	Diagnose/Stadium	Outcome	Begleitende Therapie	ECP (n)
CTCL1	m	64	SS/IVA ₂	PR	Interferon alpha; syst. PUVA	106
CTCL2	m	73	MF/IIIA	CR	Interferon alpha; syst. PUVA	38
CTCL3	m	62	SS/IVA ₂	DOD	Interferon alpha; Prednisolon	32
CTCL4	m	82	MF/IIIB	DOC	Prednisolon; syst. PUVA	38
CTCL5	w	71	SS/IVA ₂	DOC	Interferon alpha; syst. PUVA	84
CTCL6	m	77	SS/IVA ₁	DOD	Interferon alpha; Prednisolon	66
CTCL7	m	77	SS/IVA ₁	DOC	Interferon alpha; Prednisolon	11
CTCL8	m	49	MF/IVA	DOD	Interferon alpha; syst. PUVA	36
CTCL9	w	80	SS/IVA ₂	DOC	Interferon alpha	13
CTCL10	m	69	PTCL-NOS	DOD	Interferon alpha Dusch-PUVA	5
CTCL11	m	50	SS/IVA ₁	loss to follow-up	Keine	10
CTCL12	m	84	SS/IVA ₂	loss to follow-up	syst. PUVA	16
CTCL13	w	55	SS/IVA ₂	CR	Interferon; alpha syst. PUVA	82
CTCL14	w	69	SS/IVA ₁	SD	Interferon alpha; syst. PUVA;	6
CTCL15	w	69	SS/IVA ₂	DOD	Interferon alpha; syst. PUVA	7
CTCL16	m	66	SS/IVA ₁	SD	syst. PUVA	66
CTCL17	w	51	SS/IVA ₁	CR	Keine	12
CTCL18	w	56	SS/IVA ₂	PR	Interferon alpha; PUVA; MTX	125
CTCL19	m	66	SS/IVA ₁	SD	Interferon alpha; Prednisolon	42
CTCL20	w	55	SS/IVA ₁	PR	Interferon alpha; Methylprednisolon	72
CTCL21	m	64	MF/IIIA	CR	Interferon alpha; syst. PUVA	58
CTCL22	m	50	Follikuläre MF/IIIA Mucinosi follicularis	CR	Interferon alpha; syst. PUVA	62
CTCL23	m	67	SS/IVA ₁	PR	Interferon alpha; syst. PUVA	19
CTCL24	w	77	SS/IVA ₂	PR	Interferon alpha; syst. PUVA;	79
CTCL25	m	66	MF/IIIA	CR	Interferon alpha; syst. PUVA	48
CTCL26	m	69	SS/IVA ₁	SD	Interferon alpha	2
CTCL27	w	60	SS/IVA ₁	DOD	MTX; Creme-PUVA	117
CTCL28	m	74	MF/IIIA	PR	Interferon alpha; syst. PUVA	3
CTCL29	w	49	SS/IVA ₁	CR	Interferon alpha; syst. PUVA	90

Pat.Nr (Patientennummer); G (Geschlecht); m (männlich); w (weiblich); n (Anzahl an Behandlungen);

MTX (Methotrexat)

SD (stable disease), PR (partielle Remission); CR (komplette Remission); DOD (krankheitsspezifischer Tod); DOC (krankheitsunabhängiger Tod)

Beschreibung des GvHD- Kollektivs (Tabelle 2):

Von den 15 Patienten, die mit der Diagnose chronische GvHD nach allogener Stammzelltransplantation kamen, waren 9 Männer und 6 Frauen. Der älteste Patient dieser Kohorte war bei Beginn der ECP-Behandlung 60 Jahre und der jüngste 18 Jahre alt. Im Median ergab sich ein Alter von $47 \pm 13,98$ Jahren. Alle diese Patienten stellten sich mit einer Hautbeteiligung vor. Jeweils 2 Patienten zeigten eine Lungenbeziehungsweise Darmbeteiligung, jeweils einmal waren die Leber oder die Schleimhäute mitbetroffen beziehungsweise zeigte sich eine Mikrostomie oder eine Alopecia totalis.

Neben der ECP-Behandlung kamen folgende Immunsuppressiva zum Einsatz [Mycophenolat-Mofetil (CellCept®), 0,75 - 3g/Tag, n=10; Prednisolon (Decortin H®), 2,5-20 mg/Tag, n=8; Cortison 5 mg/Tag, n=1), Cyclosporin A (Sandimmun optoral®), 200mg/Tag; Sirolimus, 1mg/Tag; Tacrolimus (Prograf®), 4,5-9 mg/Tag jeweils n=1; Infliximab (Remicade®), 4 Zyklen, n=1] und ein Patient wurde zusätzlich mit systemischer PUVA (3 Mal wöchentlich) behandelt.

Indikationen für die Stammzelltransplantation waren entweder eine AML (n=4), eine CML (n=3), ein NHL Binet B (n=3) oder jeweils einmal eine ALL, ein Plasmozytom, ein lymphoblastisches T-Zell-Lymphom oder ein Morbus Hodgkin.

Bei einem Drittel der Patienten bestand eine akute GvHD der Haut oder des Darms im Vorfeld. Anamnestisch hatten jeweils 2 Patienten in ihrer Vorgeschichte eine Gefäßerkrankung (TVT) oder kardiale Erkrankung (Hypertonie). Nephrologische (Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention; Cyclosporin - induzierte Niereninsuffizienz) und pulmonale Vorerkrankungen (Lungenfibrose, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis) zeigten jeweils 3 Patienten aus diesem Patientenkollektiv. Die Diagnosen Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Eisenmangelanämie und Depression traten jeweils 1 Mal auf.

Insgesamt erhielten die GvHD-Patienten 603 ECP-Behandlungen. Durchschnittlich erhielt jeder Patient $38 \pm 31,39$ ECP-Behandlungen (3-96 Behandlungen). Hierbei zeigte sich bei 6 Patienten eine partielle Remission, bei 6 Patienten kam es zu einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufs und 3 Patienten starben an ihrer GvHD.

Tab. 2: Klinische Daten der GvHD-Patienten

Pat.Nr	G	Alter	Diagnose	Outcome	Therapie	ECP (n)
GvHD1	m	55	chron.GvHD	PR	Prednisolon; Cyclosporin A	52
GvHD2	w	45	chron.GvHD	SD	Prednisolon; Tacrolimus; MMF	4
GvHD3	w	50	chron.GvHD	SD	MMF	8
GvHD4	w	52	chron.GvHD	PR	Prednisolon; MMF;	30
GvHD5	m	58	chron.GvHD	PR	MMF	51
GvHD6	w	35	chron.GvHD	PR	MMF	16
GvHD7	m	18	chron.GvHD	PR	Prednisolon; Infliximab	24
GvHD8	w	27	chron.GvHD	DOD	systemische PUVA ; Prednisolon	38
GvHD9	m	60	chron.GvHD	PR	MMF; Cortison	38
GvHD10	m	51	chron.GvHD	DOD	Tacrolimus; Prednisolon	82
GvHD11	m	35	chron.GvHD	DOD	Prednisolon; MMF	54
GvHD12	w	47	chron.GvHD	SD	Keine	3
GvHD13	m	49	chron.GvHD	SD	Prednisolon; MMF	12
GvHD14	m	22	chron.GvHD	SD	MMF; Sirolimus	95
GvHD15	m	23	chron.GvHD	SD	MMF	96

Pat.Nr = Patientennummer, G = Geschlecht, m (männlich); w (weiblich), n= Anzahl an Behandlungen;

MTX (Methotrexat); MMF (Mycophenolat-Mofetil)

PR (partielle Remission); CR (komplette Remission); DOD (krankheitsspezifischer Tod); DOC (krankheitsunabhängiger Tod)

Beschreibung des Patientenkollektivs mit anderen Erkrankungen (Tab. 3):

Das kleinste Kollektiv, das sich aus Patienten mit anderen Diagnosen zusammensetzte, bestand aus 4 Frauen und 4 Männern mit einem Alter von durchschnittlich $39 \pm 16,39$ (22-60) Jahren. Bei insgesamt 4 Patienten war die Indikation für die ECP eine BO, bei 2 eine exazerbierte Neurodermitis. Jeweils einmal

zeigte sich die Diagnose Skleromyxödem Arndt-Gottron und generalisierte Morphea mit Alopecia areata. Grund für die BO war in zwei Fällen eine Doppellungentransplantation bei zystischer Fibrose und in jeweils einem Fall eine Einzellungentransplantation nach chronischem Lungenemphysem bei α -1-Antitrypsin-Mangel beziehungsweise einer ideopathischen Lungenfibrose.

Als begleitende Therapie erhielten diese Patienten entweder Prednison (Decortin D®, 5 mg/Tag, n=1); Methylprednisolon (Urbason®, 4-8 mg/Tag, n=2), Prednisolon (Decortin H®, 5-10 mg/Tag, n=2), Mycophenolat-Mofetil (CellCept®, 1-2 g/Tag, n=3); Cyclosporin A (Sandimmun optoral®, 35 mg/Tag, n=1), Tacrolimus [(Prograf®), 1,5-2 mg/Tag, n=2], Sirolimus (1 mg/Tag, n=1) oder MTX (15 mg/Woche; n=1). Des Weiteren wurde lokaltherapeutisch zum Beispiel mit Clobetasolpropionat (n=1), Contratubex® (n=1) oder mit Vitamin A und E (n=1) behandelt. Außerdem wurde PUVA-Therapie bei einem Patienten eingesetzt.

Insgesamt 3 der Patienten zeigten in der Anamnese eine bestehende Gefäßerkrankung (Subclaviathrombose; CVI, Raynaud-Symptomatik). Jeweils zwei der Patienten hatten kardiale (Kardiomegalie, arterielle Hypertonie) oder nephrologische Vorerkrankungen (Niereninsuffizienz). Ein Patient zeigte eine depressive Verstimmung, während die Diagnose einer Stoffwechselerkrankung (Hypercholesterinämie) bei einem anderen Patienten vorkam.

Insgesamt erhielt dieses Patientenkollektiv 160 ECP Behandlungen in 80 Zyklen. Die höchste Anzahl an Behandlungen bei einem Patienten war 35, während ein Patient nur 7 Behandlungen erhielt. Im Median erhielten die Patienten $16 \pm 12,5$ Behandlungen. 1 Patient zeigte eine partielle Remission, bei 4 Patienten stabilisierte sich der Krankheitsverlauf, 1 Patient starb an seiner Grunderkrankung und 2 Patienten wurden in einem anderen Krankenhaus weiterbehandelt.

Tab. 3: Klinische Daten der Patienten mit anderen Diagnosen

Pat.Nr	G	Alter	Diagnose	Outcome	Therapie	ECP(n)
andere1	m	25	exazerbierte Neurodermitis, Asthma bronchiale	SD	Keine	8
andere2	m	22	Exazerbierte Neurodermitis	SD	MMF	14
andere3	m	71	Skleromyxödem Arndt Gottron	SD	Methylprednisolon	42
andere4	w	37	rasch progrediente BO	loss to follow-up	Tacrolimus; Sirolimus; Methylprednisolon	7
andere5	w	41	generalisierte Morphea Lichen sclerosus et atrophicus	SD	MTX; Orale PUVA; Lokaltherapie mit Vitamin A; E und Vitamin D3-Analoga, Contratubex®, lokale Glukokortikoide	35
andere6	m	56	BO	DOD	Cyclosporin A; Prednisolon	16
andere7	w	49	BO	loss to follow-up	Tacrolimus; Prednison; MMF	16
andere8	w	33	BO	PR	MMF; Prednisolon	22

Pat.Nr =Patientennummer, G =Geschlecht, N= Anzahl an Behandlungen; m (männlich); w (weiblich)

MTX (Methotrexat); MMF (Mycophenolat-Mofetil)

PR (partielle Remission); CR (komplette Remission); DOD (krankheitsspezifischer Tod); DOC (krankheitsunabhängiger Tod)

Patienten mit Port:

Im Verlauf ihrer Behandlung mit ECP erhielten 7 der Patienten die Behandlung zeitweise über einen Port. Keiner der Patienten begann die Behandlung mit einem Port, sondern die Indikation für die Implantation eines solchen ergab sich bei mehrmaligem Scheitern, die ECP über einen peripheren Zugang durchzuführen. Von diesen Patienten fielen 4 Patienten in die Kategorie andere Erkrankungen (Skleromyxödem Arndt-Gottron und generalisierte Morphea jeweils n=1, rasch progrediente BO n=2) und 3 Patienten hatten ein CTCL. Der Anteil an weiblichen Patienten lag bei 5, während bei den Männern nur 2 einen Port erhielten. Die Patienten begannen mit der ECP durchschnittlich in einem Alter von $56 \pm 14,67$ (33-71) Jahren. Bei der eingesetzten Portart handelte es sich in allen Fällen um einen Port des Typs Vortex® TM (AngioDynamics Netherlands, Amsterdam).

Patienten mit Katheter:

Insgesamt 4 Patienten erhielten während der Behandlungsperiode einen Katheter, die bei zusammen 34 Behandlungstagen zum Einsatz kamen. Jeweils der Hälfte der Patienten wurde ein Demers-Katheter (Behandlungen n=7) beziehungsweise ein Shaldon-Katheter (Behandlungen n=27) implantiert.

3.3 Praktische Durchführung der ECP-Behandlung

Bei 1653 (81,1%) ECP-Behandlungen traten keinerlei Komplikationen auf. Bei 385 (18,9%) Behandlungen von insgesamt 2038 traten eine oder gleichzeitig mehrere Komplikationen auf (Tab. 4). Prozentual gesehen zeigten Behandlungen mit Demers-Katheter die höchste Komplikationsrate (71,42%, n= 5 bei 7 Behandlungen); gefolgt von den Behandlungen mit Port und großer Zentrifugenglocke (42,85%; n=3 bei 7 Behandlungen) und Behandlungen mit Shaldon-Katheter (25,92%; n=7 bei 27 Behandlungen). Allerdings zeigten diese Zugangsarten auch die niedrigste Behandlungsanzahl. Die geringste Komplikationsrate zeigte sich bei Behandlungen, die peripher und mit großer Zentrifuge durchgeführt wurden (9,76%; n=21 bei 215 Behandlungen) (Abb.16). Bei peripherem Zugang und kleiner Zentrifuge traten bei 20 % der Behandlungen Komplikationen auf (n=311 bei 1550 Behandlungen). Die auftretenden Komplikationen ließen sich in Komplikationen, die den Behandlungsablauf betrafen, Komplikationen, die gerätespezifisch waren und Nebenwirkungen der Behandlung unterteilen.

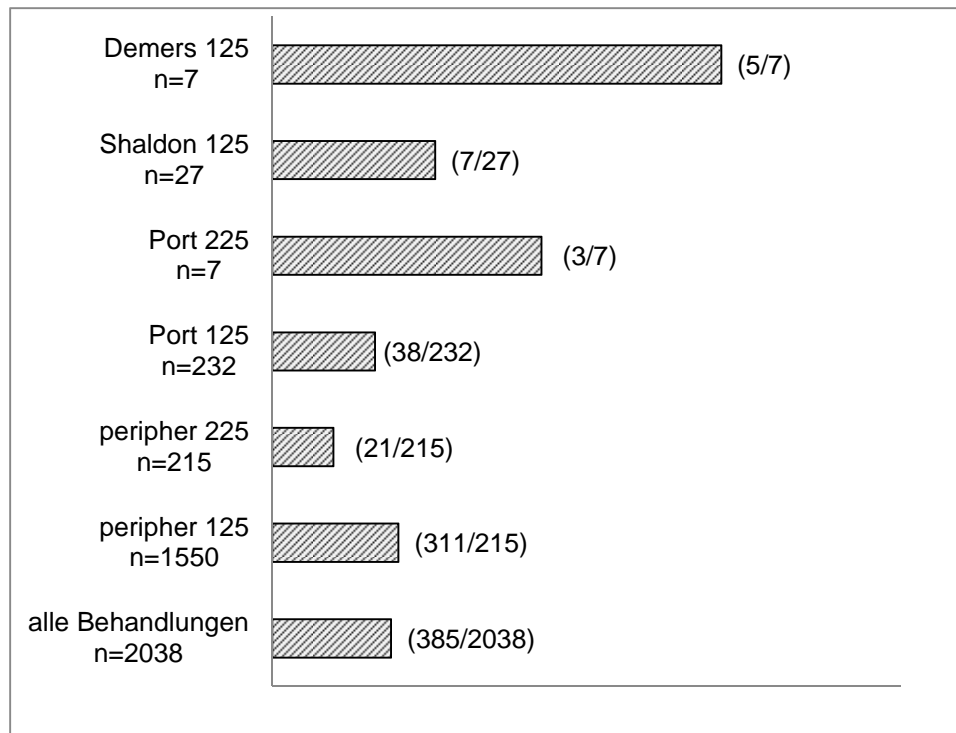


Abb. 16: Häufigkeit von Komplikationen bei den unterschiedlichen Zugangsarten

Angabe in Prozent

n an der Ordinate gibt jeweils die Anzahl der Behandlungen an, die mit dieser Zugangsart insgesamt durchgeführt wurden

In der Zeichnungsfläche gibt die erste Zahl in der Klammer die Anzahl an Behandlungen an, bei denen Komplikationen auftraten, die zweite Zahl die Anzahl an Behandlungen, die mit dieser Zugangsart insgesamt durchgeführt wurden.

3.3.1 Den Behandlungsablauf betreffende Komplikationen

Die Notwendigkeit einer erneuten Punktion des Patienten (n=196, 9,61% aller Behandlungstage) zeigte die höchste Frequenz unter allen den Behandlungsablauf betreffenden Komplikationen (Tab. 4). 12 Mal war die Höchstanzahl, die ein Patient während einer einzelnen Behandlung punktiert werden musste. Eine Reduktion der Zyklusanzahl auf 5, 4, 3 oder 2 Zyklen (n=101; 4,98%) und ein Verschluss des Systems (n=99; 4,87%) zeigten sich fast gleich häufig. Eine Zyklusanzahl von fünf Zyklen (2,2%) trat 45 Mal auf, 16 Mal (0,78%) wurden nur vier Zyklen durchgeführt, 9 Mal (0,049%) wurde die Sammlungsperiode bei der Behandlung mit der großen Zentrifugenglocke auf drei Zyklen reduziert. Die Reduktion auf zwei Zyklen kam sowohl bei der Behandlung mit der kleinen als auch mit der großen Zentrifugenglocke vor und summierte sich auf insgesamt 19 (0,93%). Ein Abbruch der Behandlung musste an 52 (2,55%) Behandlungstagen erfolgen, was an 19 (0,93%) Tagen durch die Unmöglichkeit, einen Zugang zu legen beziehungsweise eine für die Behandlung ausreichende Flussrate zu erreichen, begründet war. Sonstige Gründe für einen Abbruch waren ein Blutlekalarm (n=6) oder Maschinenfehler (zusammen n=19), wie beispielweise ein defektes Display (n=4) oder ein defekter Hämatokritsensor (n=2). Abbruch wurde so definiert, dass es trotz

Startens der Behandlung am Ende zu keiner Photoaktivierung des extrakorporalen Volumens kam. Häufigstes Vorkommen bei einem einzelnen Patienten war ein siebenmaliges Nichtbeenden einer Behandlung wegen der Unmöglichkeit einen Zugang zu erhalten (n=5), wegen nicht ausreichender Flussrate (n=1) beziehungsweise einer zu langen Behandlungspause von mehr als 3 Stunden (n=1). Insgesamt 8 Mal (0,39%) wurde das Leukozytenvolumen während der Sammlungsperiode überschritten, was entweder zu einer Reduktion der Zyklenanzahl oder zu der Umprogrammierung des ECP-Geräts auf eine niedrigere Sammelrate führte. In 5 Fällen wurde die ECP für eine längere Zeit unterbrochen und dann anschließend fortgesetzt.

3.3.2 Das ECP-Gerät betreffende Komplikationen

Neben diesen behandlungsbezogenen Komplikationen traten auch das ECP-Gerät betreffende Komplikationen auf. Insgesamt 13 Mal (0,63%) meldete das ECP-Gerät einen nicht näher spezifizierten Systemfehler, 6 Mal (0,29%) trat in dem sonst geschlossenen Blutkreislauf Blut aus, was zu einem Blutleckalarm des ECP-Geräts führte. Konsequenz war ein sofortiger Abbruch der Behandlung, da die Sicherheit des Patienten nicht mehr gewährleistet war. Durch das ECP-Gerät wurde insgesamt 12 Mal Luft im Kreislauf detektiert. Der Anzahl des Alarms „Blutpumpenfehler“, also die Detektion von Luft im FLM, lag bei 5 Mal (0,24%) während Luft in den Patientenbeziehungsweise Antikoagulanzeleitungen 7 Mal (0,034%) nachgewiesen wurde. Wegen eines Defekts des ECP-Geräts (n=3, 0,15%), des Displays (n=4, 0,2%) oder des Hämatokritsensors (n=2; 0,098%) konnte die geplante ECP an den betroffenen Tagen nicht durchgeführt werden. Aufgrund eines Stromausfalls beziehungsweise eines Spannungsfehlers musste 3 Mal (0,15%) beziehungsweise 2 Mal (0,098%) die Behandlung abgebrochen werden. 5 Mal (0,25%) erforderte ein kaputtes Behandlungskit ein Abschalten des ECP-Geräts, ein neues Behandlungskit und einen Neustart des Geräts. Trotz ansonsten normalen Behandlungsablaufes war in zwei Fällen (0,098%) eine Photoaktivierung des buffy coats gerätebedingt nicht möglich.

3.3.3 Nebenwirkungen der ECP-Therapie und therapeutisches Vorgehen

Nebenwirkungen der ECP-Behandlung traten selten auf (Tab. 5). So gaben Patienten an insgesamt 13 (0,64%) Behandlungstagen Unwohlsein an und bei insgesamt 13 Behandlungen (0,64%) war ein starker Blutdruckabfall, der mit Volumengabe therapiert werden musste, feststellbar.

7 Mal (0,34%) wurde bei Blutdruckabfall Kochsalzlösung gegeben, 3 Mal wurde während der Behandlung eine Ferrlecit-Infusion beziehungsweise 2 Mal eine Haes®-Lösung angehängt. Jedoch war auch in 7 (0,34%) Fällen die Gabe eines blutdrucksenkenden Medikaments (Bayotensin®) wegen stark erhöhter Blutdruckwerte indiziert. An jeweils 4 (0,19%) Behandlungstagen klagten Patienten über Schwindel, Kopfschmerzen oder Dyspnoe. An 3 Behandlungstagen zeigten die Patienten am zweiten Behandlungstag eine erhöhte Temperatur, weshalb auf die

Durchführung der ECP verzichtet wurde. Eine Patientin klagte bei 3 Behandlungen über einen unangenehmen metallischen Geschmack im Mund. Bei einem Patienten wurde ein Kollaps nach der Behandlung mit ECP dokumentiert.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass eine große Variabilität hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen zwischen den einzelnen Patienten bestand. Während manche Patienten bei jeder Behandlung, die peripher durchgeführt wurde, eine Komplikation aufwiesen, gab es gleichzeitig auch Patienten, die eine große Anzahl von Behandlungen ohne das Auftreten jeglicher Komplikationen hinter sich brachten. Beim Portzugang waren ebenso große Unterschiede zwischen einzelnen Patienten zu sehen. Hier reichte die Spannbreite der Auftretenshäufigkeit von Komplikationen bei einem Patienten von 2,78% bis zu 50% aller Behandlungen.

Außerdem ließ sich eine Akkumulation der selten auftretenden Komplikationen auf wenige Patienten sehen. Das heißt, dass sich Komplikationen wie zum Beispiel das Auftreten von Übelkeit, metallischem Geschmack im Mund, die Gabe von Volumenersatzmitteln oder das Überschreiten des Leukozytenvolumens auf eine geringe Anzahl von Patienten verteilten.

Tab. 4: Übersicht über die häufigsten Komplikationen der ECP-Behandlung

Art der Komplikation	absolute Anzahl	Anteil der Komplikation an allen Behandlungen (n=2038) (in Prozent)	Anteil an allen Komplikationen (n=385) (in Prozent)
Komplikationen insgesamt	385	18,89%	
Punktion	196	9,62%	50,91%
Zyklusreduktion	101	4,96%	26,23%
5 Zyklen	31	1,52%	8,05%
4 Zyklen	45	2,21%	11,69%
3 Zyklen	16	0,79%	4,16%
2 Zyklen	9	0,44%	2,34%
Verschluss	99	4,86%	25,71%
Abbruch	52	2,55%	13,51%
Flussrate	19	0,93%	4,94%
Zugang nicht möglich	13	0,64%	3,38%
Systemfehler	10	0,49%	2,60%
Leukozytenvolumen überschritten	8	0,39%	2,08%

Tab. 5: Übersicht über die Nebenwirkungen der ECP-Behandlung

Art der Nebenwirkung	absolute Anzahl	Anteil der Nebenwirkung an allen Behandlungen (n=2038) (in Prozent)	Anteil an allen Nebenwirkungen (n=64) (in Prozent)
Nebenwirkungen insgesamt	56	2,74%	
RR↓	13	0,64%	20,03%
Unwohlsein	13	0,64%	20,03%
RR↑	7	0,34%	10,9%
Müdigkeit	5	0,25%	7,81%
Schwindel	4	0,19%	6,25%
Kopfschmerz	4	0,19%	6,25%
Dyspnoe	4	0,19%	6,25%
Metallischer Geschmack	3	0,15%	4,68%
Fieber	3	0,15%	4,68%

3.4 Vergleich zwischen peripherem Zugang und Portzugang

3.4.1 Behandlungsdaten des gesamten Patientenkollektivs

Hauptziel dieser Arbeit sollte die Evaluation sein, ob eine der beiden Zugangsarten, nämlich der periphere Zugang oder der zentralvenöse Zugang mit Port, Vorteile bei der Behandlung zeigte. Deshalb wurden alle Behandlungen, bei denen ein Port und eine kleine Zentrifuge verwendet wurden (n=232) mit den Behandlungen verglichen, bei denen peripher punktiert wurde und ebenso eine Zentrifugenglocke der Größe 125 verwendet wurde (n=1550). Die dabei untersuchten Variablen waren

- die Durchflussrate (in ml/min)
- das bestrahlte Volumen (in ml)
- die Behandlungszeit (in min)
- die Photoaktivierungszeit (in min)
- die maximale systolische Blutdruckdifferenz im Verlauf der Behandlung (in mmHg)
- die maximale diastolische Blutdruckdifferenz im Verlauf der Behandlung (in mmHg).

Hierbei zeigte sich beim Vergleich der beiden Zugangsarten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

- den Durchflussraten (Abb. 17 a und b)
- den bestrahlten Volumina (Abb. 17 c und d)
- den Behandlungszeiten (Abb. 17 e und f)
- den Photaktivierungszeiten (Abb. 17 g und h)
- den maximalen systolischen Blutdruckdifferenzen (Abb. 17 i und j).

Beim Vergleich der Durchflussraten der unterschiedlichen venösen Zugänge zeigte sich bei Durchführung der Behandlung mit peripherem Zugang ein sehr viel höherer Wert (Abb. 17 a und b). Obwohl der eingesetzte Port laut Herstellerangaben eine maximale Flussrate von 300 ml/min erlaubt und die Sammelrate mit 30 ml/min am UVAR® XTS™ Photopheresesystem voreingestellt war, ergab sich bei Behandlung mit Port nur eine durchschnittliche Flussrate von $17 \pm 3,6$ (11,33-32,67) ml/min, während Behandlungen mit peripherem Zugang eine Durchflussrate von $27 \pm 22,9$ (7-38,8) ml/min erreichten ($p < 0,0001$). Das niedrige Minimum bei den peripheren Punktionen erklärte sich hier durch die Tatsache, dass bei allen Patienten zu Beginn der Behandlung mit ECP primär peripher punktiert wurde. Bei wiederholt zu niedriger Flussrate, daraus resultierendem Verschlussalarm und Abbruch der Behandlung war die Implantation eines zentralvenösen Zugangs indiziert.

Auch beim Vergleich der bestrahlten Volumina zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Port und mit peripherem Zugang (Abb. 17 c und d). Während bei Behandlungen mit Portzugang am Ende im Median ein Volumen von $269,5 \pm 52,14$ (231-370) ml bestrahlt wurde, so wurde bei denen mit

peripherem Zugang ein geringeres Volumen bestrahlt [$254 \pm 66,51$ (143-430) ml] ($p=0,0275$).

Da die Photoaktivierungszeit sowohl vom zu bestrahlendem Volumen als auch vom Hämatokrit desselben abhängt, spiegelte sich dies auch in der Photoaktivierungszeit wider (Abb. 17 g und h). Behandlungen mit Port zeigten mit einem Median von $37,99 \pm 37,47$ (11,55-93,58) min eine statistisch signifikant kürzere Photoaktivierungszeit als die Behandlungen mit peripherem Zugang [$44,58 \pm 33$ (11,11-90,16) ml] ($p=0,0103$). Auffallend waren, sowohl beim Port- als auch beim peripherem Zugang, die großen Standardabweichungen und Spannweiten der Photoaktivierungszeiten, die zeigten, dass auch innerhalb der untersuchten Gruppen eine große Variabilität hinsichtlich der Zeitdauer der Photoaktivierung vorlag. Die kürzeste Photoaktivierungszeit bei Verwendung eines Portes lag zum Beispiel bei etwas mehr als 11 Minuten, während die längste Zeitdauer 1,5 Stunden überschritt. Als miteinfließender unabhängiger Faktor, der zu dieser großen Spannweite auch innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen beitrug, lässt sich die nachlassende UVA-Wirkung der Gerätelampen über die Zeit anführen, die eine zunehmend längere Brenndauer erfordert.

Auf der anderen Seite zeigte sich, dass die gesamte Behandlungszeit bei Behandlungen mit Portzugang [$261 \pm 75,37$ (185-452) min] signifikant höher war als die bei Behandlungen mit peripherem Zugang [$199 \pm 111,92$ (117-470) min] ($p<0,0001$) (Abb. 17 e und f). Hier lässt sich als verursachender Faktor die erheblich geringere Flussrate bei Behandlungen mit Port anführen.

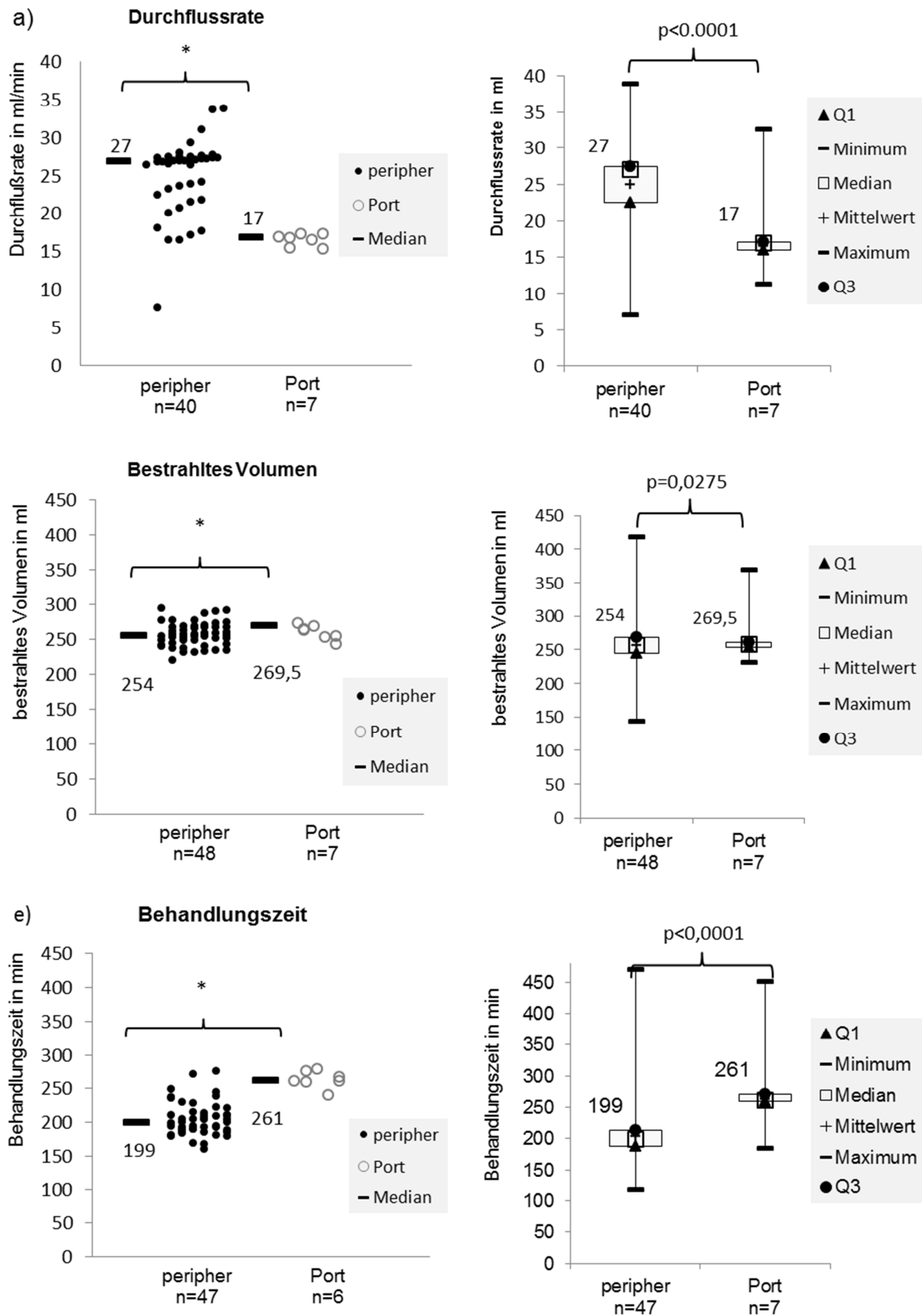
Der Unterschied der maximalen systolischen Blutdruckdifferenz während einer Behandlung erwies sich beim Vergleich zwischen Portzugang und peripherem Zugang auch als statistisch signifikant ($p=0,0064$). Während Behandlungen mit Portzugang eine Blutdruckdifferenz von $20 \pm 10,28$ (0-50) mmHg aufwiesen, erwies sich der Median der Blutdruckschwankungen bei Behandlungen mit peripherem Zugang als geringer [$10 \pm 28,6$ (0-50) mmHg]. Allerdings waren die Schwankungen bei peripherem Zugang höher. Dies liegt auch in der höheren Zahl an Patienten ($n=52$) begründet, da Patienten unterschiedlich vulnerabel auf ein großes extrakorporales Blutvolumen reagieren.

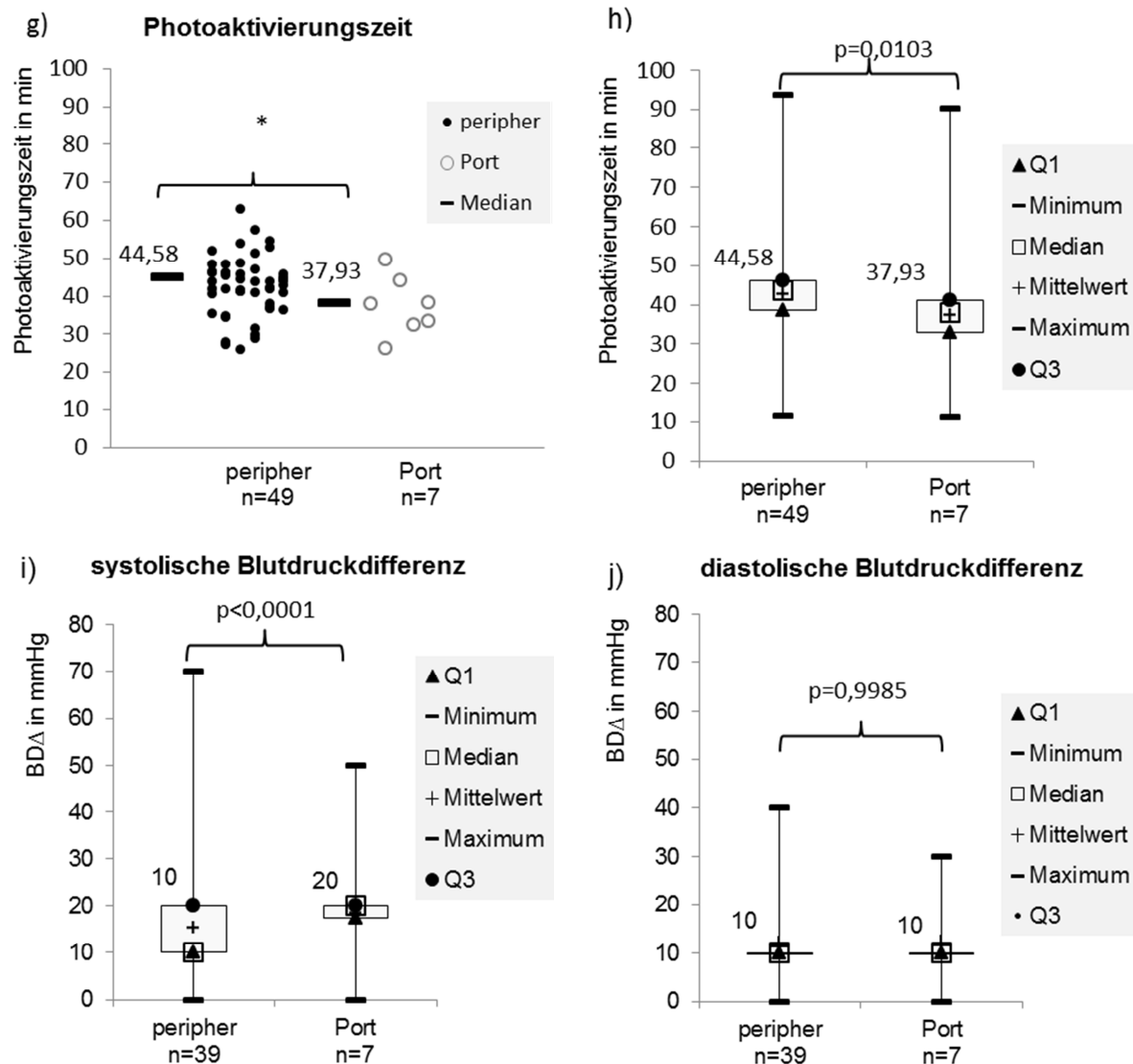
Der diastolische Blutdruck veränderte sich während der Behandlung geringfügiger als der systolische Blutdruck und zeigte auch eine geringere Spannbreite. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zugangsarten konnte nicht festgestellt werden [peripher $BD\Delta = 10 \pm 15,56$ (0-40) zu Port $BD\Delta = 10 \pm 15,29$ (0-30); $p=0,9985$].

Durch Berechnung von Korrelationskoeffizienten zwischen den einzelnen Behandlungsparametern konnte bei peripherem Zugang sowohl eine schwache negative Korrelation zwischen der Höhe der Durchflussrate und der Behandlungszeit ($r = -0,36896$; $p = 0,0191$) als auch ein Zusammenhang zwischen Durchflussrate und Photoaktivierungszeit ($r = 0,44138$; $p = 0,0044$) festgestellt werden. Das heißt, je höher die Durchflussrate bei einer Behandlung war, desto kürzer wurde die Behandlungszeit, während sich die Photoaktivierungszeit durch erhöhte Werte der

Durchflussrate verlängerte. Außerdem zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen bestrahltem Volumen und Behandlungszeit ($r = 0,59867$; $p < 0,0001$), zwischen der Behandlungszeit und der Photoaktivierungszeit ($0,29359$; $p = 0,0428$) und zwischen maximaler diastolischer und systolischer Blutdruckdifferenz ($r = 0,65998$; $p < 0,0001$) (Abb. 18).

Bei Portzugang ließ sich eine positive Korrelation zwischen der Durchflussrate und der maximalen systolischen Blutdruckdifferenz nachweisen ($r = 0,93320$; $p = 0,0021$) (Abb. 19). Das heißt, je höher die Durchflussrate war, desto stärker schwankten die Blutdruckwerte. Alle anderen Behandlungsvariablen zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.





**Abb. 17: Vergleich der Behandlungsdaten bei peripherem Zugang und bei Portzugang
Verwendung der kleinen Zentrifugenglockengröße; alle Patienten mit peripherem Zugang**

Die Abbildungen a), c), e) und g) zeigen die Verteilung der Mediane der Behandlungsdaten aller peripher durchgeführten Behandlungen (jeweils links) im Vergleich zu den Behandlungen, die mit Port (jeweils rechts) durchgeführt wurden, sowie eine gegebenenfalls statistische Signifikanz (statistisch signifikant bei *).

Jeder Punkt gibt einen Patienten wieder (peripher n=52, bei geringerer Anzahl wurde die Variable auf dem Protokoll bei den fehlenden Patienten nicht mit erfasst; Port n=7).

Mitgeführt sind die Mediane aller Behandlungen der beiden Zugangsarten: peripher (n=1550) und Port (n=232).

Die Boxplots b), d), f), h), i) und j) geben jeweils zusätzlich zum berechneten Median aller Behandlungen mit einer Zugangsart (peripher links, Port rechts) den Mittelwert, den minimalen und maximalen Wert und die 1. und 3. Quartile der Behandlungsdaten wieder.

- a) und b) Werte der Durchflussraten
- c) und d) Werte der bestrahlten Volumina
- e) und f) Werte der Behandlungszeiten
- g) und h) Werte der Photoaktivierungszeiten
- i) maximale systolische Blutdruckdifferenz
- j) maximale diastolische Blutdruckdifferenz

Tab. 6: Übersicht über die Behandlungsdaten bei peripherem Zugang und bei Portzugang, alle Patienten

Variable	Peripher	Port	p-Wert
	Median/Mittelwert±SD	Median/Mittelwert±SD	
Durchflussrate	27/26±22 (7-38)	17/16±3,6 (11-33)	<0,0001
Bestrahltes Volumen	254/254±67 (143-430)	270/265±52 (232-370)	0,0275
Behandlungszeit	199/202±112 (117-470)	261/262±75 (185-452)	<0,0001
Photoaktivierungszeit	44/44±33 (12-94)	38/38±37 (11-90)	0,0103
Syst. Blutdruckdifferenz	10/14±28 (0-70)	20/19±10 (0-50)	<0,0001
Diastol. Blutdruckdifferenz	10/11±15 (0-40)	10/11±15 (0-30)	0,9985

(peripher n=52, Port n=7), Verwendung der kleinen Zentrifugenschale

Behandlungswerte aller Patienten, die Behandlungen über einen peripheren Zugang erhielten im Vergleich zu den Behandlungswerten der Behandlungen mit Port

Gegenüberstellung der Mediane und Mittelwerte der Behandlungsdaten aller peripher durchgeführten Behandlungen (n=1550) zu denen mit Portzugang (n=232) mit Angabe der Standardabweichung, der Spannweite und des statistisch errechneten p-Wertes

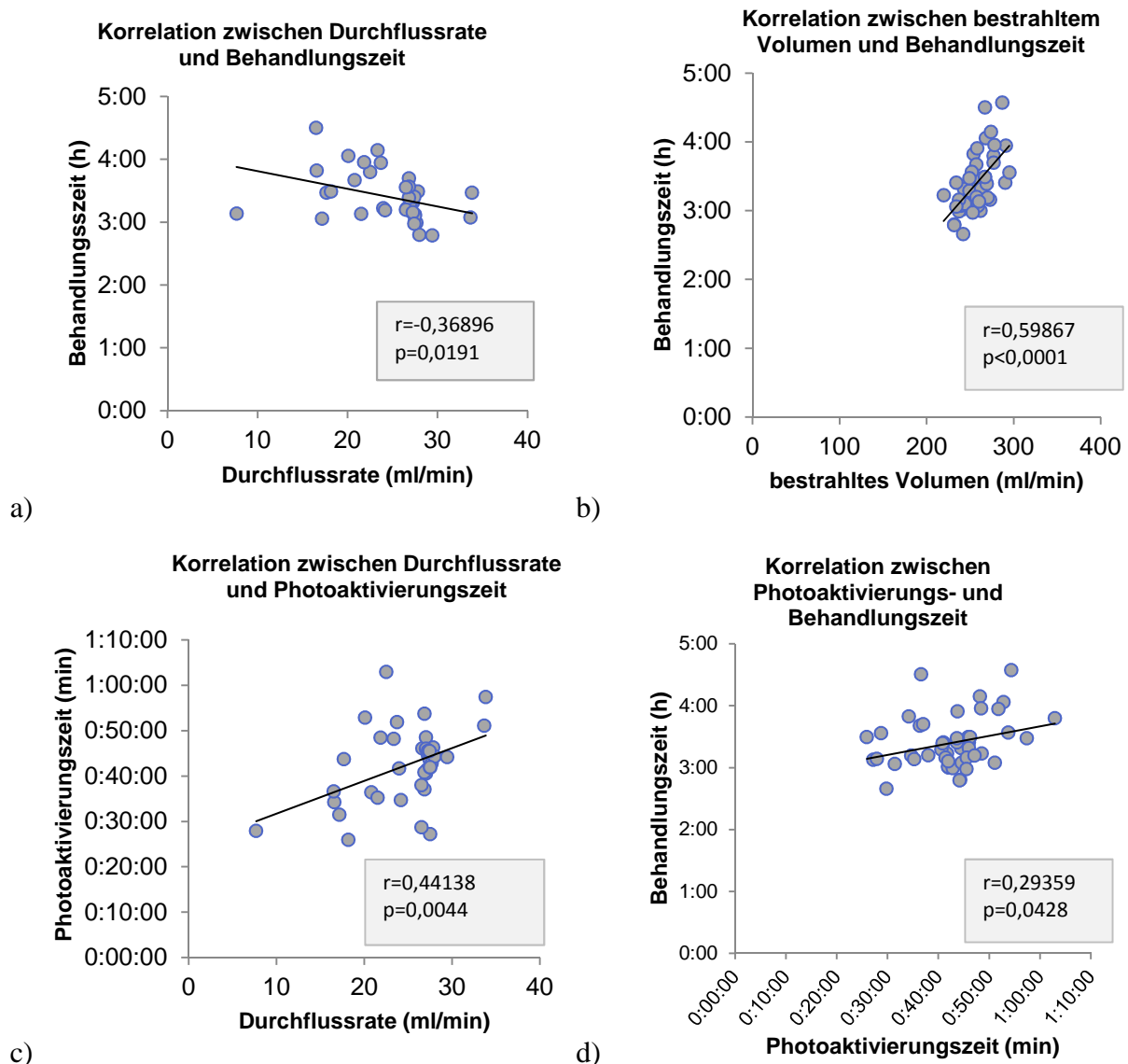


Abb. 18: Korrelationen zwischen den Behandlungsdaten (peripher)

Hierbei handelt es sich um die Behandlungen, die mit peripherem Zugang und kleiner Zentrifugenschale durchgeführt wurden. Abgebildet sind die Behandlungsdaten zwischen denen eine statistisch signifikante Korrelation berechnet wurde.

- a) Korrelation zwischen der Durchflussrate und der Behandlungszeit
- b) Korrelation zwischen dem bestrahltem Volumen und der Behandlungszeit
- c) Korrelation zwischen der Durchflussrate und der Photoaktivierungszeit
- d) Korrelation zwischen der Photoaktivierungszeit und der Behandlungszeit

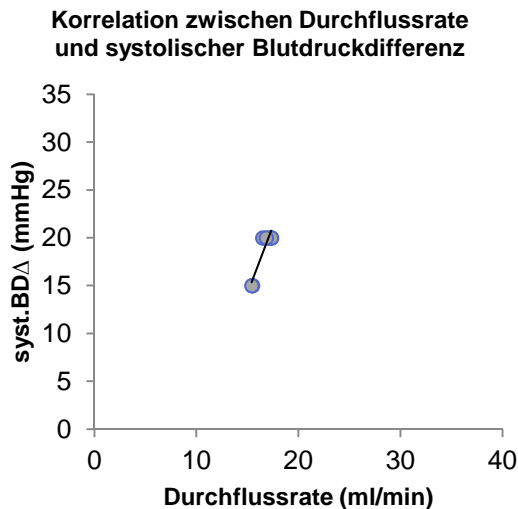
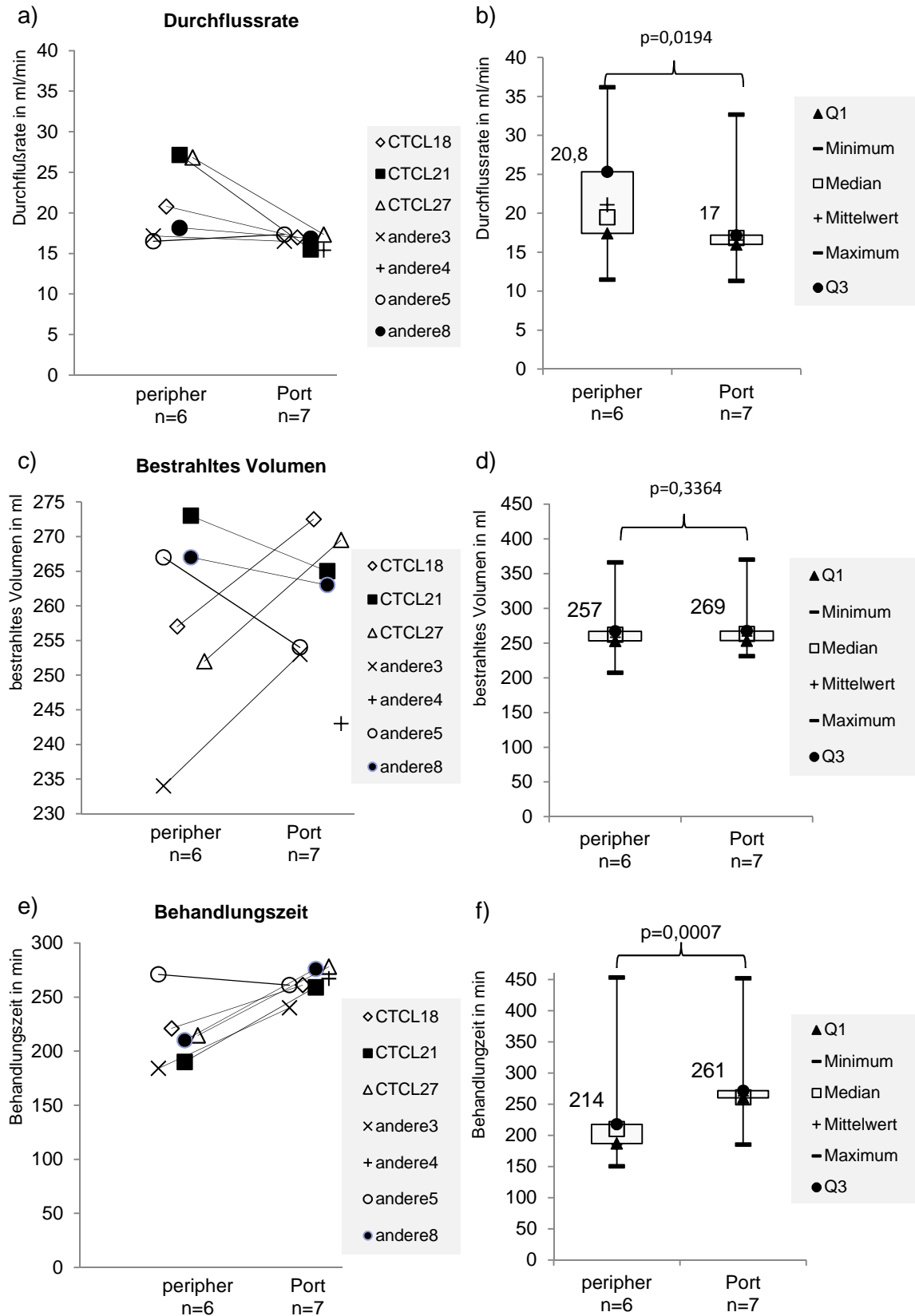


Abb. 19: Korrelation zwischen den Behandlungsdaten (Port)

Zusammenfassend zeigte sich beim Vergleich der Behandlungen mit peripherem Zugang mit den Behandlungen mit zentralvenösem Zugang unter Einschluss aller Patienten, dass bei peripherem Zugang die Durchflussrate signifikant höher und die Photoaktivierungszeit signifikant länger war. Außerdem verkürzte sich bei Verwendung eines peripheren Zugangs die Gesamtbehandlungszeit und die maximal aufgetretene systolische Blutdruckdifferenz verringerte sich. Auf der anderen Seite wurde bei Behandlungen mit Portzugang ein signifikant größeres Endvolumen bestrahlt (siehe Tab. 6).

3.4.2 Behandlungsdaten der Patienten mit beiden Zugängen

Da eine Variabilität zwischen verschiedenen Patienten immer gegeben ist, wurde ein weiterer Vergleich durchgeführt, der nur das Patientenkollektiv enthielt, das sowohl Behandlungen über einen peripheren Zugang als auch Behandlungen über den Port bekommen hatte ($n=7$). Diese Patienten erhielten zusammen insgesamt 132 Behandlungen über einen peripheren Zugang und 232 Behandlungen über einen Port. Es ergab sich nur ein statistisch relevanter Unterschied bei Betrachtung der Durchflussrate (Abb. 20 a und b) [peripher $20,8 \pm 20,14$ (11,5-36,17) ml zu Port $17 \pm 3,6$ (11,33-32,67) ml; $p=0,0194$] sowie bei der Gesamtbehandlungszeit (Abb. 20 e und f) [peripher $214 \pm 110,4$ (150-453) min zu Port $261 \pm 75,37$ (185-452) min ($p=0,0007$)], während das bestrahlte Volumen (Abb. 20 c und d) [peripher $257 \pm 48,23$ (207-366) ml zu Port $269,50 \pm 52,14$ (232-370) ml; $p=0,3364$], die Photoaktivierungszeit (Abb. 20 g und h) [peripher $36,61-41,96$ (16,72-93,58) min zu Port $37,93 \pm 37,47$ (11,11-90,16) min; $p=0,5383$] und die systolischen (Abb. 20 i) [peripher 20 ± 11 (0-60) ml zu Port $20 \pm 10,28$ (0-50) ml; $p=0,6173$] und diastolischen (Abb. 20 j) [peripher $10 \pm 12,26$ (0-30) ml zu Port $10 \pm 15,29$ (0-30) ml; $p=0,9817$] Blutdruckdifferenzen keinen signifikanten Unterschied zeigten.



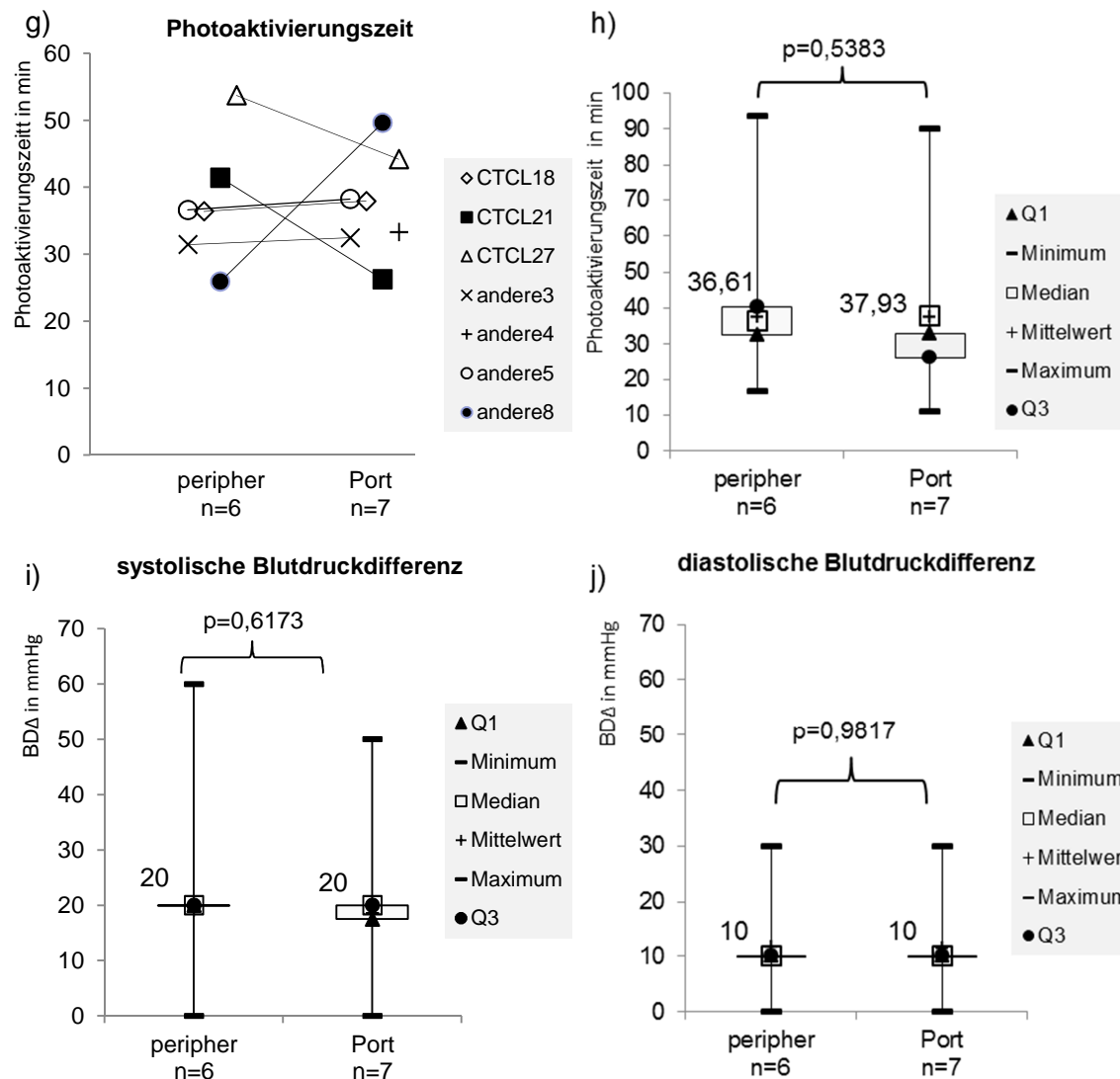


Abb. 20: Vergleich der Behandlungsdaten bei peripherem Zugang und bei Portzugang

Verwendung der kleinen Zentrifugenglockengröße, Patienten mit beiden Zugangsarten (n=7)

Die Abbildungen a), c), e) und g) zeigen die Verteilung der Mediane der Behandlungsdaten der Behandlungen mit peripherem Zugang (jeweils links) im Vergleich zu den Behandlungen, die mit Port (jeweils rechts) durchgeführt wurden. Jedes Symbol stellt dabei einen Patienten dar (n=7, bei geringerer Anzahl wurde die Variable bei den fehlenden Patienten auf dem Protokoll nicht mit erfasst), der sowohl Behandlungen über einen peripheren Zugang als auch über einen Port erhalten hat.

Die Boxplots b), d), f), h), i) und j) geben jeweils zusätzlich zum berechneten Median aller Behandlungen mit einer Zugangsart (peripher links n=132, Port rechts n=232) den Mittelwert, den minimalen und maximalen Wert und die 1. und 3. Quartile der Behandlungsdaten wieder.

a) und b) Werte der Durchflussraten

c) und d) Werte der bestrahlten Volumina

e) und f) Werte der Behandlungszeiten

g) und h) Werte der Photoaktivierungszeiten

i) maximale systolische Blutdruckdifferenz

j) maximale diastolische Blutdruckdifferenz

Tab. 7: Übersicht über die Behandlungsdaten bei peripherem Zugang und bei Portzugang; Patienten mit beiden Zugangsarten

Variable	Peripher Median/Mittelwert±SD	Port Median/Mittelwert±SD	p-Wert
Durchflussrate (ml/min)	21/23± 20 (12-36)	17/17±4 (11-33)	0,0194
Bestrahltes Volumen (ml)	257/259± 48 (207-366)	270/265±52 (232-370)	0,3364
Behandlungszeit (min)	214/216± 110 (150-453)	261/262±75 (185-452)	0,0007
Photoaktivierungszeit (min)	37/41-42 (16,72-93,58)	38/38± 37(11-90)	0,5383
Syst. BlutdruckΔ (mmHg)	20/11±11 (0-60)	20/19±10 (0-50)	0,6173
Diastol. BlutdruckΔ (mmHg)	10/11±12 (0-30)	10/11±15 (0-30)	0,9817

(peripher n=7, Port n=7), Verwendung der kleinen Zentrifugenschale

Behandlungswerte der Patienten, die Behandlungen sowohl über einen peripheren Zugang als auch einen Port erhielten

Gegenüberstellung der Mediane und Mittelwerte der Behandlungsdaten aller peripher durchgeführten Behandlungen (n=132) zu denen mit Portzugang (n=232) bei diesen Patienten mit Angabe der Standardabweichung, der Spannweite und des statistisch errechneten p-Wertes

Insgesamt ergab sich beim Vergleich der Behandlungsdaten von Behandlungen mit peripherem Zugang mit denen mit Portzugang unter Einschluss der Patienten, die Behandlungen über beide Zugangsarten erhalten hatten, eine höhere Durchflussrate bei peripherem Zugang. Es bestätigte sich außerdem, dass die Behandlungszeit bei Portzugang signifikant länger war als die bei peripherem Zugang. Alle anderen Variablen zeigten keinen Unterschied.

3.4.3 Vergleich der Komplikationen

Die Anzahl an Behandlungen, bei denen Komplikationen auftraten, summierte sich bei peripherem Zugang auf 332/1765 (18,8%) (kleine Zentrifugenglocke n=1550 und große Zentrifugenglocke n=215). Bei Verwendung der kleinen Zentrifugenglockengröße stellten die Behandlungen mit Komplikationen einen Anteil von 20,06% (n=38) und bei großer Zentrifugenglocke einen Anteil von 9,76% (n=21) dar. Bei Portzugang traten relativ zur Behandlungsanzahl ungefähr gleich häufig Behandlungen mit Komplikationen auf, nämlich insgesamt 41 Mal (17,15%) bei einer Gesamtzahl von 239 Behandlungen. Bei Verwendung der kleinen Zentrifugenglocke wurden bei einer Behandlungsanzahl von 232 zusammen 38 (16,37%) Behandlungen mit Komplikationen dokumentiert, während Komplikationen bei Verwendung der großer Zentrifugenglocke (n=7) 3 Mal (42,8%) vorkamen.

Der Unterschied zwischen den relativen Häufigkeiten von Komplikationen bei beiden Zugangsarten bei Verwendung der kleinen Zentrifugenglocke erwies sich ebensowenig als statistisch signifikant (p=0,6642) wie der Unterschied bei Gebrauch einer großen Zentrifugenglocke (p=0,2003).

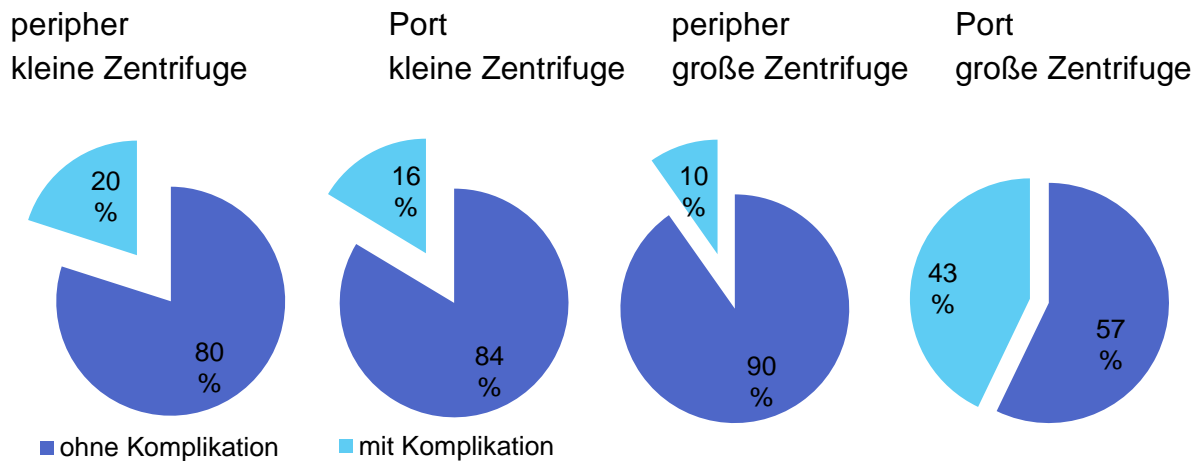


Abb. 21: Anteil der Behandlungen mit Komplikationen an allen Behandlungen

Die Auftretenshäufigkeit der am häufigsten vorkommenden oder den Zustand des Patienten betreffenden Komplikationen wurde auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Zugangsarten untersucht. Die folgenden Komplikationen fanden Eingang in die statistische Berechnung:

- Komplikationen insgesamt
- neue Punktion während der Behandlung
- Zyklusreduktion
- Verschluss
- Abbruch
- Zugang nicht möglich
- Unwohlsein
- Abfall des Blutdrucks
- Überschreitung des Leukozytenvolumens.

Bei keiner dieser Variablen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zugangsarten festgestellt werden (Tab. 8). Dies galt sowohl für die Verwendung der kleinen Zentrifugenglocke als auch für die große Zentrifugenglocke.

Tab. 8: Vergleich der Komplikationshäufigkeiten bei peripherem Zugang und bei Portzugang

	peripher 125 n=1550	Port 125 n=232	p-Wert
Komplikationen insgesamt	311 (20,06%)	38 (16,36%)	0,6642
neue Punktion	169 (10,90%)	10 (4,31%)	0,0898
Zyklusreduktion	97 (6,26%)	3 (1,29%)	0,1909
Verschluss	77 (4,96%)	15 (6,46%)	0,913
Abbruch	45 (2,9%)	5 (2,16%)	0,3632
Zugang nicht möglich	12 (0,77%)	5 (2,15%)	0,6307
Starker Blutdruckabfall	10 (0,65%)	0	0,1876
Unwohlsein	8 (0,51%)	0	0,3165
Leukozytenvolumen überschritten	6 (0,39%)	0	0,53811

125= kleine Zentrifuge

Die häufigste Komplikation stellte die erneute Punktion des Patienten dar (n=169; 10,9%). Somit wurde jede zehnte Behandlung solange unterbrochen, bis erneut punktiert und konnektiert werden konnte. An den einzelnen Behandlungstagen war es häufig, dass der Patient mehrere Male punktiert werden musste (maximale Anzahl 12 Mal). Bei Portzugang musste an 10 Behandlungstagen (4,31%) neu punktiert werden. Der Unterschied der relativen Häufigkeit der erneuten Punktion zwischen den Zugangsarten erwies sich als statistisch nicht signifikant (p=0,0898).

Auch alle anderen Komplikationen, wie eine Zyklusreduktion (p=0,1909); ein Verschlussalarm (p=0,913), ein Abbruch (p=0,3632), zum Beispiel durch die Unmöglichkeit, einen Zugang zu erhalten (p=0,6307), ein starker Blutdruckabfall, das Auftreten von Übelkeit (p=0,3165) oder das Überschreiten des Leukozytenvolumens (p=0,53811) zeigten keinen wesentlichen Unterschied in ihrer relativen Auftretenshäufigkeit.

Bei der Behandlung mit Port traten auch rein portspezifische Komplikationen auf. 2 der 7 Patienten mit Port bekamen im Verlauf der Behandlungsperiode eine Portsepsis. Beide bekamen nach sofortiger Portexplantation und Genesung von ihrer Sepsis einen weiteren Port zur Fortführung der ECP-Behandlung implantiert. Trotz eines implantierten Ports musste in 13 Fällen die Behandlung peripher durchgeführt werden, da eine ausreichende Flussrate nicht erreicht wurde. In 9 Fällen war eine Aspiration aus dem Port gar nicht möglich, was für eine Okklusion des Katheters beziehungsweise eine Thrombose entweder innerhalb des Katheters oder an der Portspitze sprach. Schmerzen an der Punktionsstelle des Portes wurde von einem Patienten in einem Fall am ersten Behandlungstag angegeben. Die Behandlung am zweiten Tag wurde daraufhin nicht durchgeführt.

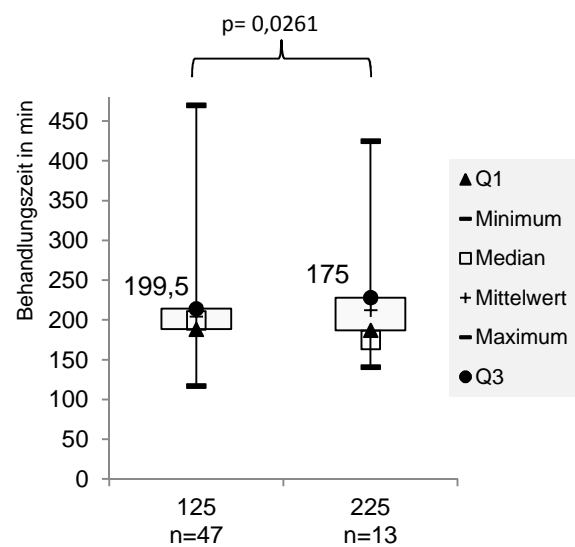
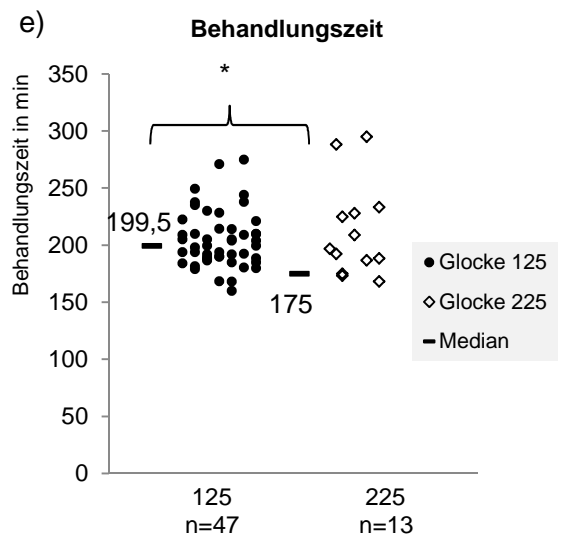
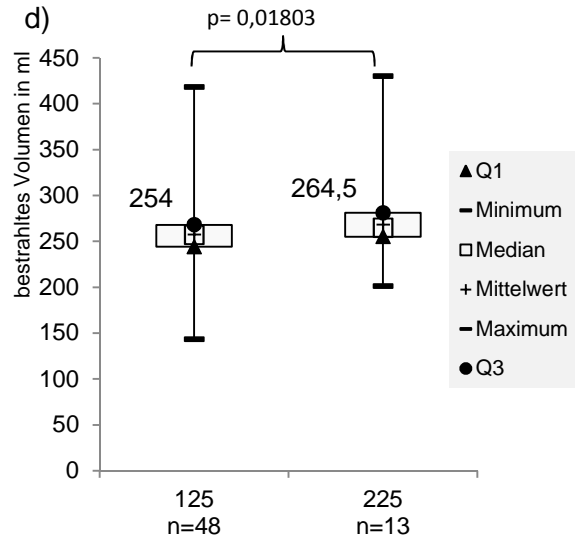
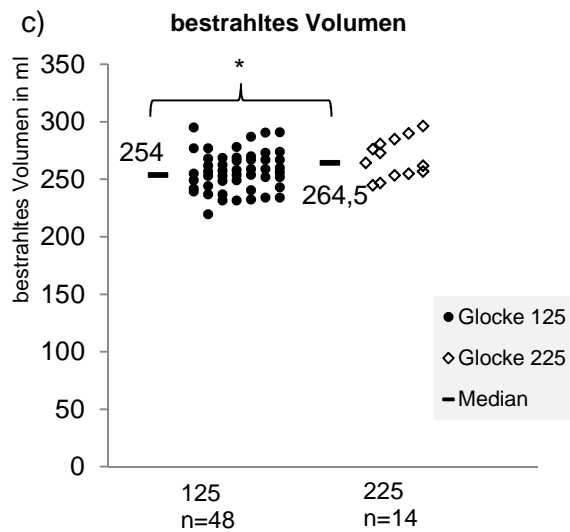
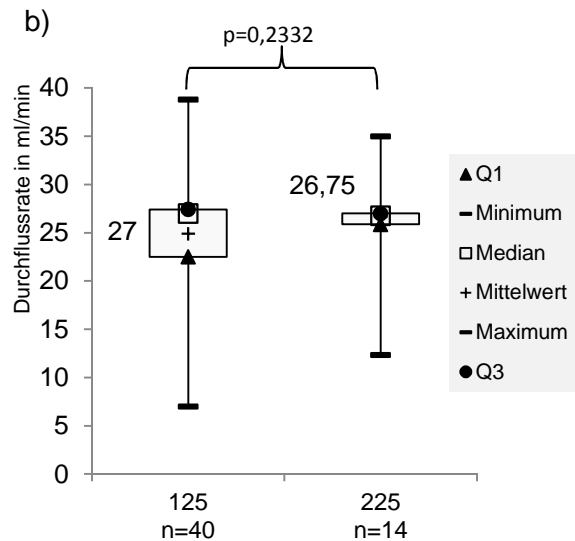
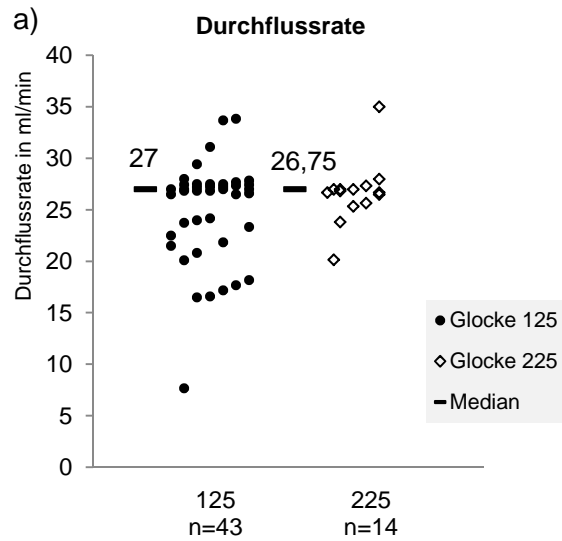
3.5 Vergleich zwischen kleiner und großer Zentrifugenglockengröße

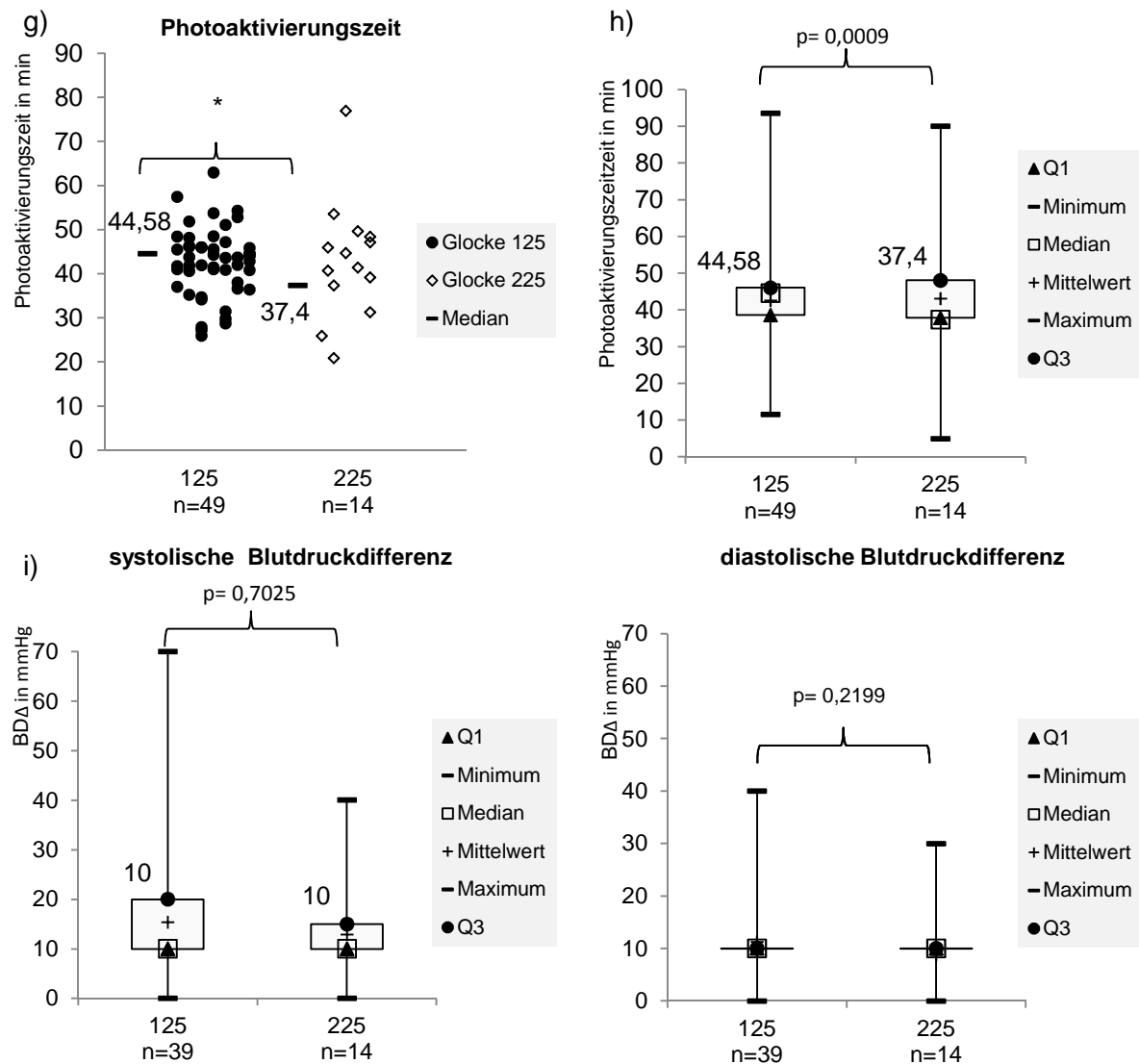
3.5.1 Behandlungsdaten des gesamten Patientenkollektivs

Das ECP-Gerät erlaubt die Verwendung zweier unterschiedlich großer Zentrifugenschalen. Die kleinere dieser Schalen fasst 125 ml Vollblut und bei ihrer Verwendung läuft die ECP normalerweise in 6 Zyklen ab. Die größere der Zentrifugenschalen fasst 225 ml Vollblut, was die Reduktion der Anzahl der Sammelperioden auf 3 Zyklen erlaubt, allerdings aber auch zu einem höheren extrakorporalen Volumen während der Behandlung führt. Während Patienten, die ein großes extrakorporales Volumen nicht vertragen, sowie Patienten, bei denen die ECP als neue Therapie eingeführt wird, mit der kleinen Zentrifugenschale behandelt werden sollten, ist empfohlen, bei Patienten mit einem hohen Hämatokrit und Patienten, die das extrakorporale Volumen gut toleriert haben, eine große Zentrifugenglocke zu verwenden. Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war, ob relevante Unterschiede hinsichtlich Durchflussrate, Behandlungsvolumen, Gesamtbehandlungszeit, Photoaktivierungszeit, den Blutdruckdifferenzen und der Komplikationsrate bei Verwendung dieser beiden unterschiedlichen Zentrifugenglockengrößen feststellbar sind (Abb. 22). Im Alltag wurde um einiges häufiger die Zentrifugenglocke mit 125 ml Fassungsvermögen verwendet. Bei den Patienten, bei denen die Behandlung zusätzlich noch mit einer Zentrifugenglockengröße mit 225 ml Fassungsvermögen durchgeführt wurde, handelte es sich um Patienten, die aufgrund ihres Gewichts, ihres Blutvolumens und ihres Allgemeinzustands ein höheres extrakorporales Volumen tolerieren konnten.

Bei Vergleich der obengenannten Variablen ergaben sich für das bestrahlte Volumen ($p=0,0183$) (Abb. 22 c und d), die Behandlungszeit ($p=0,0261$) (Abb. 22 e und f) und die Photoaktivierungszeit ($p=0,0009$) (Abb. 22 g und h) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, die mit unterschiedlichen Zentrifugenglockengrößen durchgeführt wurden.

Das bestrahlte Volumen bei großer Zentrifugenglocke [$264,5 \pm 44,5$ (223-430) ml] erwies sich als höher als das bei kleiner Zentrifugenglocke [$254 \pm 66,51$ (143-430) ml]. Des Weiteren zeigte sich, dass eine Behandlung mit kleiner Zentrifuge [$199 \pm 111,92$ (117-470) min] im Schnitt eine Viertelstunde mehr Zeit in Anspruch nahm als eine Behandlung mit großer Zentrifuge [$175 \pm 98,51$ (148-425) min]. Auch die Photoaktivierungszeit bei Verwendung der kleinen Zentrifuge [$44,58 \pm 33$ (11,55-93,58) min] dauerte etwas länger als bei Gebrauch der großen Zentrifugenglocke [$37,4 \pm 39,89$ (10,06-90,03) min]. Die schon beim Vergleich der Behandlungen mit peripherem Zugang und Portzugang erwähnten großen Standardabweichungen und Spannbreiten zeigten sich auch hier.





**Abb. 22: Vergleich der Behandlungsdaten bei kleiner und bei großer Zentrifugenglocke
Zugang peripher, Verwendung der kleinen Zentrifugenglockengröße, alle Patienten**

Die Abbildungen a), c), e) und g) zeigen die Verteilung der Mediane der Behandlungsdaten aller peripher durchgeführten Behandlungen mit kleiner Zentrifuge (125; jeweils links) im Vergleich zu den Behandlungen, die mit großer Zentrifuge (225; jeweils rechts) durchgeführt wurden, sowie eine gegebenenfalls statistische Signifikanz (statistisch signifikant bei *).

Jeder Punkt gibt einen Patienten wieder (125 n=52, bei geringerer Anzahl wurde die Variable bei den fehlenden Patienten auf dem Protokoll nicht mit erfasst; 225 n=14).

Mitaufgeführt sind die Mediane aller Behandlung der beiden Zentrifugenglockengrößen: klein (n=1550) und groß (n=215).

Die Boxplots b), d), f), h), i) und j) geben jeweils zusätzlich zum berechneten Median aller Behandlungen mit einer Zentrifugenglockengröße (125 links, 225 rechts) den Mittelwert, den minimalen und maximalen Wert und die 1. und 3. Quartile der Behandlungsdaten wieder.

a) und b) Werte der Durchflussraten

c) und d) Werte der bestrahlten Volumina

e) und f) Werte der Behandlungszeiten

g) und h) Werte der Photoaktivierungszeiten

i) maximale systolische Blutdruckdifferenz

j) maximale diastolische Blutdruckdifferenz

Tab. 9: Vergleich der Behandlungsdaten zwischen den Zentrifugengrößen, alle Patienten

Variable	125 Median/Mittelwert±SD	225 Median/Mittelwert±SD	p-Wert
Durchflussrate (ml/min)	27/26±23 (7-38)	27/27± 5 (12-34)	0,2332
Bestrahltes Volumen (ml)	254/254±67 (143-430)	265/266±45 (223-430)	0,0183
Behandlungszeit (min)	199/202±112 (117-470)	175/184±99(148-425)	0,0261
Photoaktivierungszeit (min)	45/44±33 (12-94)	37/35±40(10-90)	0,0009
Syst. BlutdruckΔ	10/14±29(0-70)	10/14±28(0-90)	0,7025
Diastol. BlutdruckΔ	10/11±16(0-40)	10/9±8(0-30)	0,2199

125= kleine Zentrifuge
225= große Zentrifuge

(125 n=52, 225 n=14)

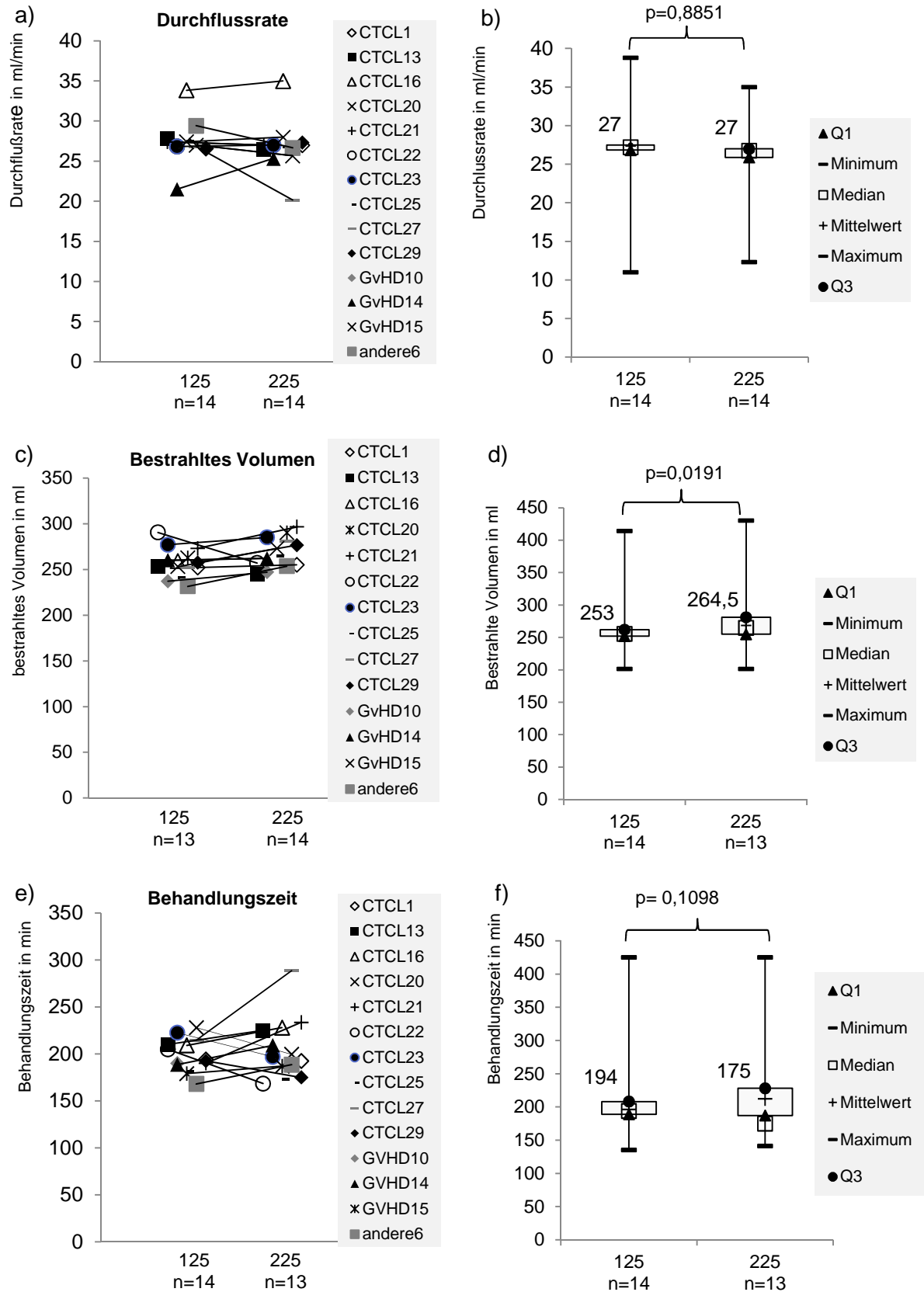
Gegenüberstellung der Mediane und Mittelwerte der Behandlungsdaten aller peripher mit einer kleinen Zentrifugenglocke durchgeführten Behandlungen (n=1550) zu denen mit großer Zentrifugenglocke (n=215) mit Angabe der Standardabweichung, der Spannweite und des errechneten p-Wertes

Zusammenfassend ergab sich bei dem Vergleich von Behandlungen mit kleiner Zentrifugenglocke und denen mit großer Zentrifugenglocke, dass sie sich im bestrahlten Volumen, der Behandlungszeit und in der Photoaktivierungszeit unterschieden. Bei Verwendung der großen Zentrifuge ergab sich ein größeres bestrahltes Volumen, während sich gleichzeitig die Photoaktivierungszeit und die Behandlungszeit verkürzte (siehe Tab. 9). Die restlichen Behandlungsdaten zeigten keinen signifikanten Unterschied.

3.5.2 Behandlungsdaten der Patienten mit beiden Zentrifugenglocken

Auch hier wurden, um die Variabilität zwischen einzelnen Patienten auszuschließen, zusätzlich nur die Patienten verglichen, die auch Behandlungen mit beiden Zentrifugenglockengrößen erhielten (n=14). Bei den Patienten handelte es sich um 10 Männer und 4 Frauen mit einem Alter von 55,5±14,44 (22-67) Jahren. Insgesamt 629 Behandlungen wurden bei diesen Patienten mit einer kleinen Zentrifugenglocke sowie 215 Behandlungen mit einer großen Zentrifugenglocke durchgeführt. Bei diesem Vergleich zeigten wiederum nur die Werte der bestrahlten Volumina (p=0,0191) sowie der Photoaktivierungszeiten (p=0,0067) einen statistisch signifikanten Unterschied bei Verwendung unterschiedlicher Zentrifugenglockengrößen, der Unterschied in der Behandlungszeit erwies sich statistisch als nicht signifikant (p=0,1098).

Auch hier war das bestrahlte Volumen bei Verwendung der großen Zentrifugenglocke [264,5±44,5 (223-430) ml] etwas größer als bei Verwendung der kleinen Zentrifugenglocke [253,50±56,23 (201-414 ml)] (Abb. 23 c und d), während die Photoaktivierungszeit bei ersterem etwas niedriger war [große Zentrifugenglocke 37,4±39,89 (10,06-90,03) min versus kleine Zentrifugenglocke 45,57± 42,55 (11,16-93,5) min] (Abb. 23 g und h).



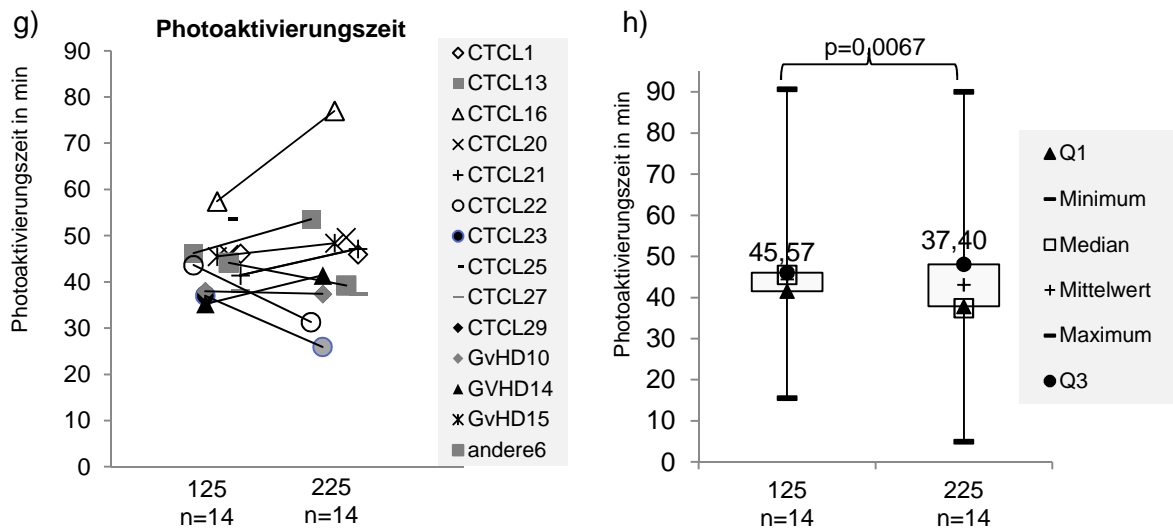


Abb. 23: Vergleich der Behandlungsdaten bei den beiden Zentrifugenglockengrößen

peripherer Zugang; alle Patienten, die Behandlungen sowohl mit einer kleinen als auch mit einer großen Zentrifuge durchführten

Die Abbildungen a), c), e) und g) zeigen die Verteilung der Mediane der Behandlungsdaten der peripher durchgeführten Behandlungen mit kleiner Zentrifuge (n=629; 125, jeweils links) im Vergleich zu den Behandlungen, die mit großer Zentrifuge (n=215; 225; jeweils rechts) durchgeführt wurden. Jedes Symbol gibt einen Patienten wieder (n=14).

Die Boxplots b), d), f), h), i) und j) geben jeweils zusätzlich zum berechneten Median aller Behandlungen mit einer Zentrifugenglockengröße (125 links, 225 rechts) den Mittelwert, den minimalen und maximalen Wert und die 1. und 3. Quartile der Behandlungsdaten wieder.

a) und b) Werte der Durchflussraten

c) und d) Werte der bestrahlten Volumina

e) und f) Werte der Behandlungszeiten

g) und h) Werte der Photoaktivierungszeiten

i) maximale systolische Blutdruckdifferenz

j) maximale diastolische Blutdruckdifferenz

Tab. 10: Vergleich der Behandlungsdaten zwischen den Zentrifugengrößen, Patienten mit beiden Zentrifugenglockengrößen

Variable	125	225	p-Wert
	Median/Mittelwert \pm SD	Median/Mittelwert \pm SD	
Durchflussrate	27/27 \pm 21 (11-39)	27/27 \pm 5 (12-34)	0,8851
Bestrahltes Volumen	253/255 \pm 565,23 (201-414)	265/266 \pm 44 (223-430)	0,0191
Behandlungszeit	194/195 \pm 76,92 (135-452)	175/184 \pm 98,51 (148-425)	0,1098
Photoaktivierungszeit	46/45 \pm 42,55 (11-94)	37/35 \pm 340 (10-90)	0,0067
Syst. Blutdruckdifferenz	11/13 \pm 26 (0-50)	10/13 \pm 18 (0-90)	0,9659
Diastol. Blutdruckdifferenz	10/10 \pm 0 (0-40)	10/9 \pm 8 (0-30)	0,2610
125= kleine Zentrifuge			
225= große Zentrifuge			

(125 n=14, 225 n=14)

Behandlungswerte von Patienten, die Behandlungen mit einer kleinen Zentrifuge als auch mit einer großen Zentrifuge durchführten

Gegenüberstellung der Mediane der Behandlungsdaten aller peripher mit einer kleinen Zentrifugenglocke durchgeführten Behandlungen (n=629) zu denen mit großer Zentrifugenglocke (n=215) bei diesen Patienten mit Angabe der Standardabweichung, der Spannweite und des statistisch errechneten p-Wertes

Zusammenfassend ergab sich eine signifikant kürzere Photoaktivierungszeit bei Verwendung einer großen Zentrifugenglocke. Des Weiteren erwies sich das bestrahlte Volumen bei Verwendung einer großen Zentrifugenschale als signifikant größer. Bei den anderen Behandlungsdaten war kein signifikanter Unterschied feststellbar (Tab. 10).

3.5.3 Vergleich der Komplikationen

Es stellte sich nun auch die Frage, ob die Verwendung einer großen Zentrifuge aufgrund eines höheren extrakorporalen Volumens ein höheres Risiko für das Auftreten von Komplikationen birgt. Insgesamt kamen bei zusammen 222 Behandlungen mit großer Zentrifugenglocke (peripher n=215; Port n=7) 24 Mal (10,81%) Komplikationen vor, während bei Verwendung der kleinen Zentrifugenglocke bei 1782 Behandlungen (peripher n=1550; Port n=232) 349 Mal (19,58%) Komplikationen auftraten. Der Unterschied zwischen der Auftretenshäufigkeit von Komplikationen zwischen beiden Zentrifugenglockengrößen bei Verwendung eines peripheren Zugangs (kleine Zentrifugenglocke 20,06% zu großer Zentrifugenglocke 9,78%) zeigte keinen statistisch relevanten Unterschied (p=0,0866).

Die Anzahl der Behandlungen mit Zyklusreduktion war bei Gebrauch der großen Zentrifuge signifikant niedriger (p=0,0027). Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei 6 ablaufenden Zyklen mit kleiner Zentrifugenglocke, wenn nötig, leichter ein Zyklus weggelassen werden kann, ohne dass das Behandlungsvolumen stark abfällt. Das ECP-Gerät führt normalerweise erst mindestens 3 Zyklen durch, bevor bestrahlt wird. Des Weiteren musste bei Gebrauch der großen Zentrifugenglocke weniger häufiger

die Behandlung abgebrochen werden ($n=1$; 0,46%) als mit kleiner Zentrifugenglocke ($n=45$; 2,9%) ($p=0,0138$).

Alle anderen untersuchten Variablen, also Komplikationen, die den Behandlungsablauf beeinträchtigen, Komplikationen durch die ECP-Maschine und unerwünschte Nebenwirkungen beim Patienten, traten etwa gleich häufig bei der kleinen und der großen Zentrifugenglocke auf (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Vergleich der Komplikationshäufigkeiten bei Verwendung der kleinen und der großen Zentrifugenglocke

	peripher 125 n=1550	peripher 225 n=215	p-Wert
Komplikationen insgesamt	311 (20,06%)	21 (9,78%)	0,0866
neue Punktion	169 (10,90%)	14 (6,51%)	0,3729
Zyklusreduktion	97 (6,26%)	1 (0,46%)	0,0027
Verschluss	77 (4,96%)	6 (2,79%)	0,1099
Abbruch	45 (2,9%)	1 (0,46%)	0,0138
Zugang nicht möglich	12 (0,77%)	2 (0,93%)	0,3522
Starker Blutdruckabfall	10 (0,65%)	0	0,1546
Unwohlsein	8 (0,51%)	0	0,1546
Leukozytenvolumen überschritten	6 (0,39%)	0	0,3730
125 (kleine Zentrifuge)			
225 (große Zentrifuge)			

3.6 Behandlungen mit Katheter

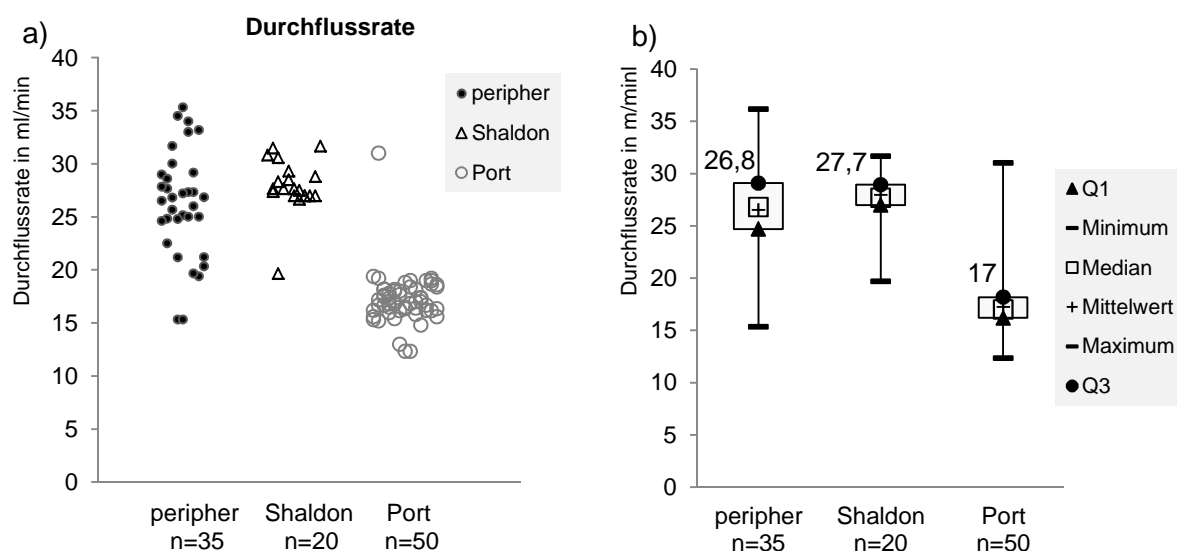
Insgesamt wurden nur 34 Behandlungen über einen zentralvenösen Katheter durchgeführt. Bei zwei Patienten handelte es sich um einen Demers- Katheter ($n=7$), bei zwei weiteren um einen Shaldon- Katheter ($n=27$), dabei wurden bei allen Behandlungen die kleine Zentrifuge verwendet. Bei insgesamt 12 (35,29%) Behandlungen traten Komplikationen auf.

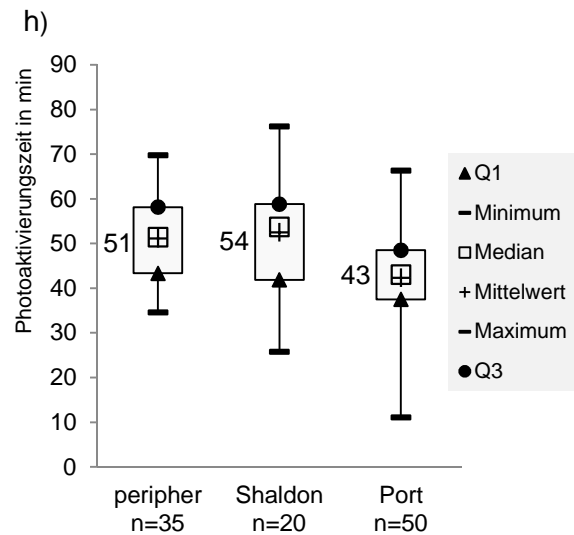
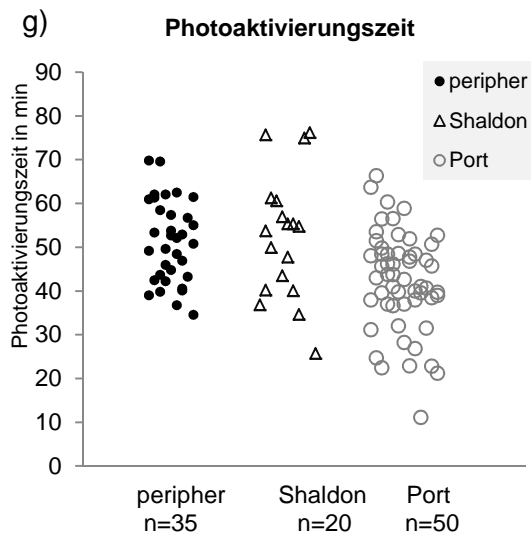
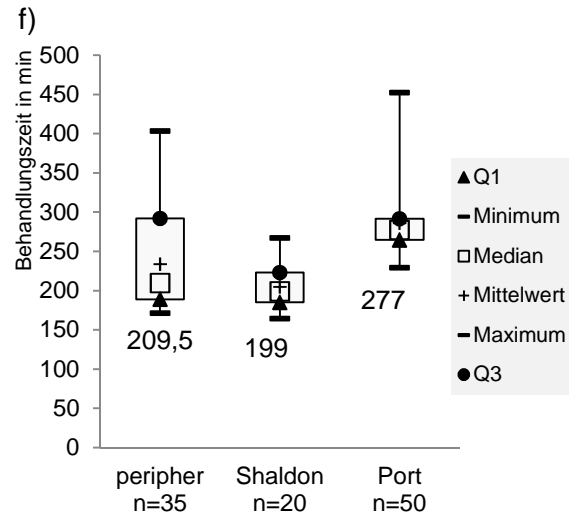
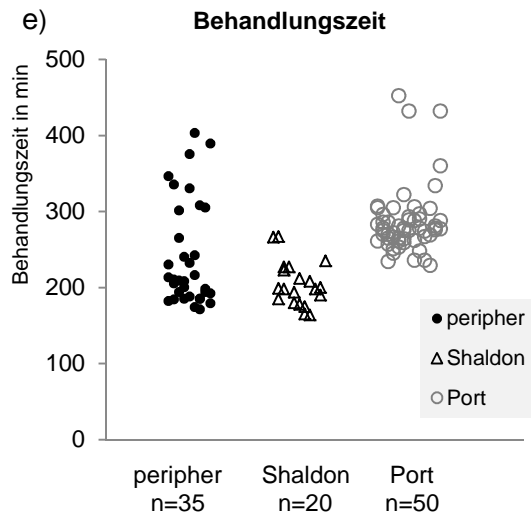
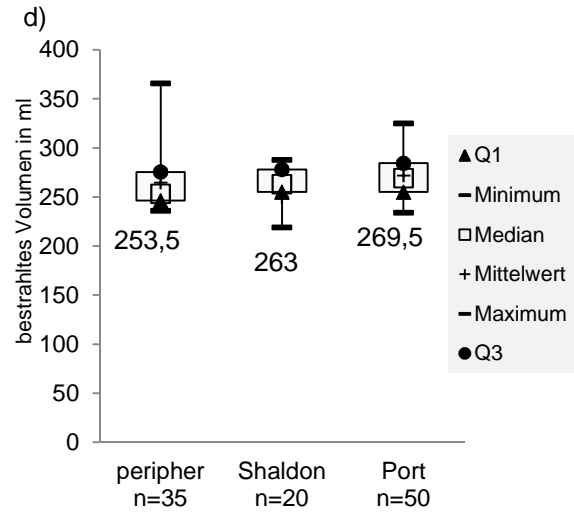
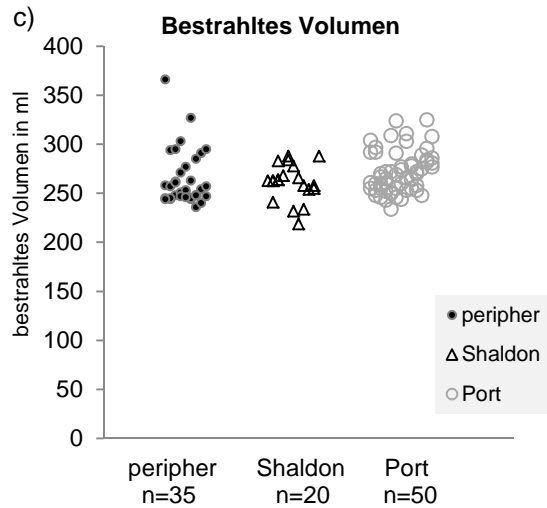
3.7 Vergleich der venösen Zugänge innerhalb eines Patienten (Fallbeispiel)

3.7.1 Behandlungsdaten der 3 Zugangsarten

Ein Patient (CTCL27) wurde sowohl über einen peripheren Zugang (n=35) als auch über einen Shaldon-Katheter (n=20) und einen Port (n=50) behandelt. Dadurch wurde ein Vergleich der drei venösen Zugangswege möglich, ohne dass patientenspezifische Variablen einen Einfluss auf die Behandlung hatten (Abb. 24). Im Verlauf der Behandlung mit Port bekam der Patient eine Portinfektion, was zu einer Explantation des Portes führte. Im weiteren Verlauf erhielt der Patient einen weiteren Vortex™ Port® (AngioDynamics, Amsterdam, Netherlands).

Vor allem bei der Durchflussrate konnte man einen großen Unterschied zwischen den Zugangsarten sehen (peripher 26,8 ml/min; Shaldon 27,7 ml/min; Port 17 ml/min), was damit zu begründen ist, dass trotz der voreingestellten Sammelrate von 30ml/min die Durchflusssgeschwindigkeit trotz einer maximal möglichen Blutflussrate von 300 ml/min beim Port begrenzt ist. Das bestrahlte Volumen bei den drei venösen Zugangswegen erwies sich als ungefähr gleich groß (peripher 253 ml; Shaldon 260 ml; Port 269 ml). Die Behandlungszeit erwies sich bei Portzugang (277 min) als länger als bei peripherem Zugang (209 min) oder bei Behandlung mit Shaldon-Katheter (199 min). Obwohl sich die meisten Werte der Behandlungszeiten bei peripherem Zugang um etwa den Wert von 200 und bei Portzugang um etwa 275 Minuten gruppierten, fanden sich doch einige starke Ausreißer der Behandlungszeiten, die mit 400 bis 450 Minuten fast doppelt so lang waren. Trotz geringerer Sammelrate des Blutes war die maximale systolische Blutdruckdifferenz bei Portzugang etwas höher als bei peripherem Zugang.





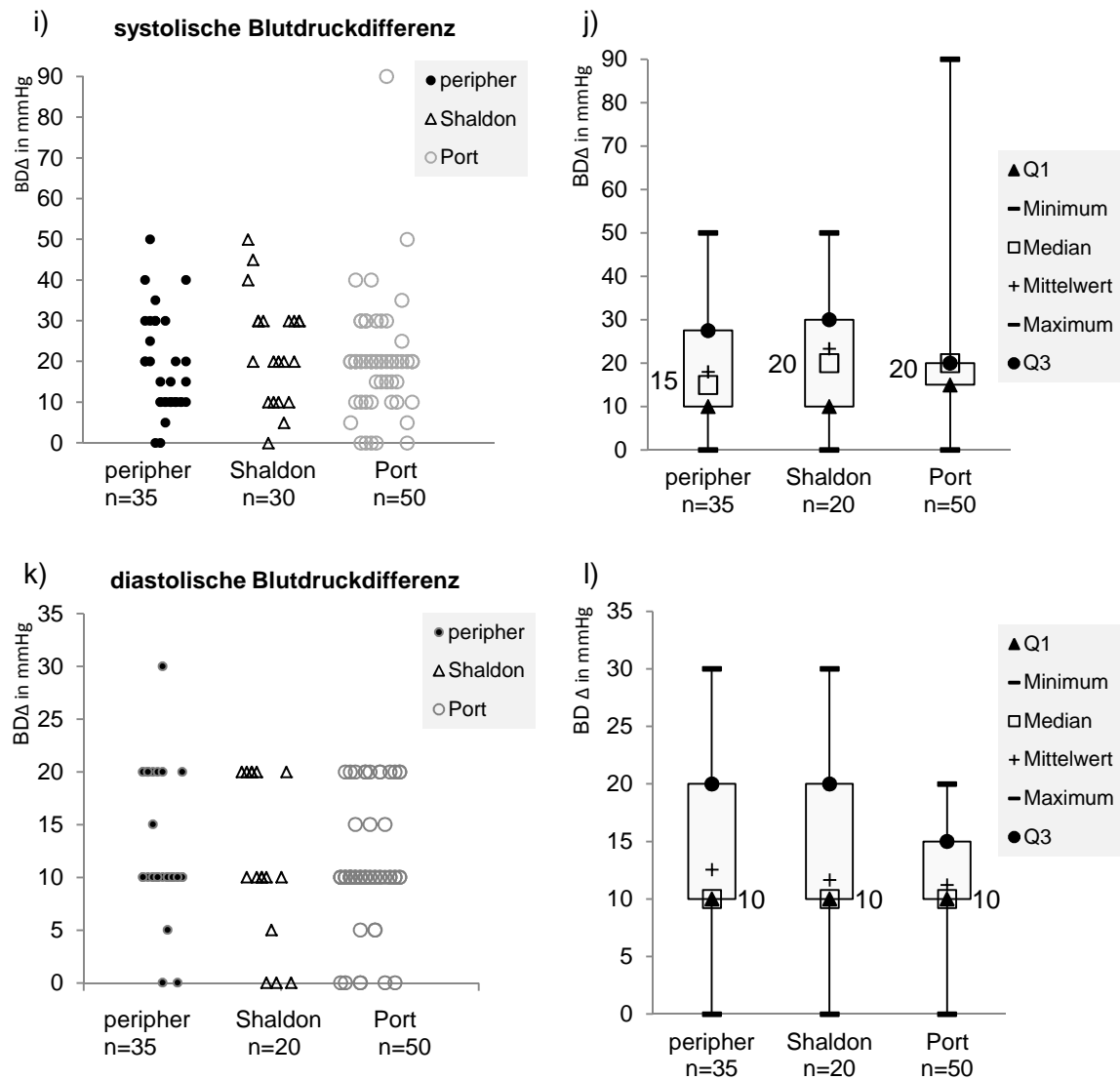


Abb. 24: Behandlungsdaten der verschiedenen Zugänge bei einem einzelnen Patienten (CTCL27)

Die Abbildungen a), c), e) und g) zeigen die Verteilung der Mediane der Behandlungsdaten der Behandlungen mit peripherem Zugang (jeweils links) im Vergleich zu den Behandlungen mit Shaldon-Katheter (jeweils mittig) und Port (jeweils rechts). Jeder Punkt steht für eine Behandlung (peripher n=35, Shaldon-Katheter n=20, Port n=50).

Die Boxplots b), d), f), h), j) und l) geben jeweils zusätzlich zum berechneten Median aller Behandlungen mit einer Zugangsart (peripher links n=35, Shaldon mittig n=20; Port rechts n=50) den Mittelwert, den minimalen und maximalen Wert und die 1. und 3. Quartile der Behandlungsdaten wieder.

- a) und b) Werte der Durchflussraten
- c) und d) Werte der bestrahlten Volumina
- e) und f) Werte der Behandlungszeiten
- g) und h) Werte der Photoaktivierungszeiten
- i) und j) maximale systolische Blutdruckdifferenz
- k) und l) maximale diastolische Blutdruckdifferenz

Auch in diesem Fallbeispiel werden die niedrigere Durchflussrate und eine längere Behandlungsdauer bei Verwendung eines Ports bestätigt. Gleichzeitig erwies sich die Photoaktivierungszeit bei Portzugang als etwas kürzer als bei peripherem Zugang beziehungsweise bei einem Shaldon-Katheter. Ein zentralvenöser Zugang, also der Zugang mit Port oder Shaldon-Katheter, resultierte bei diesem Patienten in etwas größeren Blutdruckschwankungen als bei peripherem Zugang.

3.7.2 Komplikationshäufigkeit bei den Zugangsarten

Der Patient erhielt insgesamt 35 Behandlungen über einen peripheren Zugang, 20 über einen Shaldon-Katheter und 50 über einen Portzugang. Beim Portzugang zeigte sich die höchste Komplikationsrate mit einem Anteil von 19 Behandlungen mit Komplikationen (38%), gefolgt von den Behandlungen mit Shaldon-Katheter, bei denen an 7 Tagen (35%) Komplikationen auftraten. Bei peripherem Zugang traten am wenigsten Komplikationen auf, nämlich 7 Mal (20%) (Tab. 11).

Wiederholte Verschlussalarme traten bei Portzugang 9 Mal (18%) auf und bei peripherem Zugang 5 Mal (14,29%). Trotz des häufigeren Auftretens eines Verschlussalarms bei Portzugang musste weniger häufig neu punktiert werden, nämlich nur 2 Mal (4%), während die Dialylenadel bei peripherem Zugang 4 Mal (11,43%) gewechselt werden musste. Die Abbruchrate bei den unterschiedlichen Zugangsarten war ungefähr gleich hoch (peripher 5,7%, Shaldon 5%, Port 4%).

Nebenwirkungen der ECP-Therapie wurden nur bei Behandlungen mit zentralvenösem Zugang dokumentiert. Während bei der Behandlung mit Shaldon-Katheter jeweils 1 Mal (5%) ein entgleister Blutdruck, ein starker Blutdruckabfall beziehungsweise Luftnot registriert wurde, so zeigte sich bei Portzugang 2 Mal (4%) ein erhöhter Blutdruck, der eine Bayotensin®-Einnahme erforderte und 1 Mal (2%) kollabierte der Patient nach der Behandlung aufgrund eines niedrigen Blutdrucks.

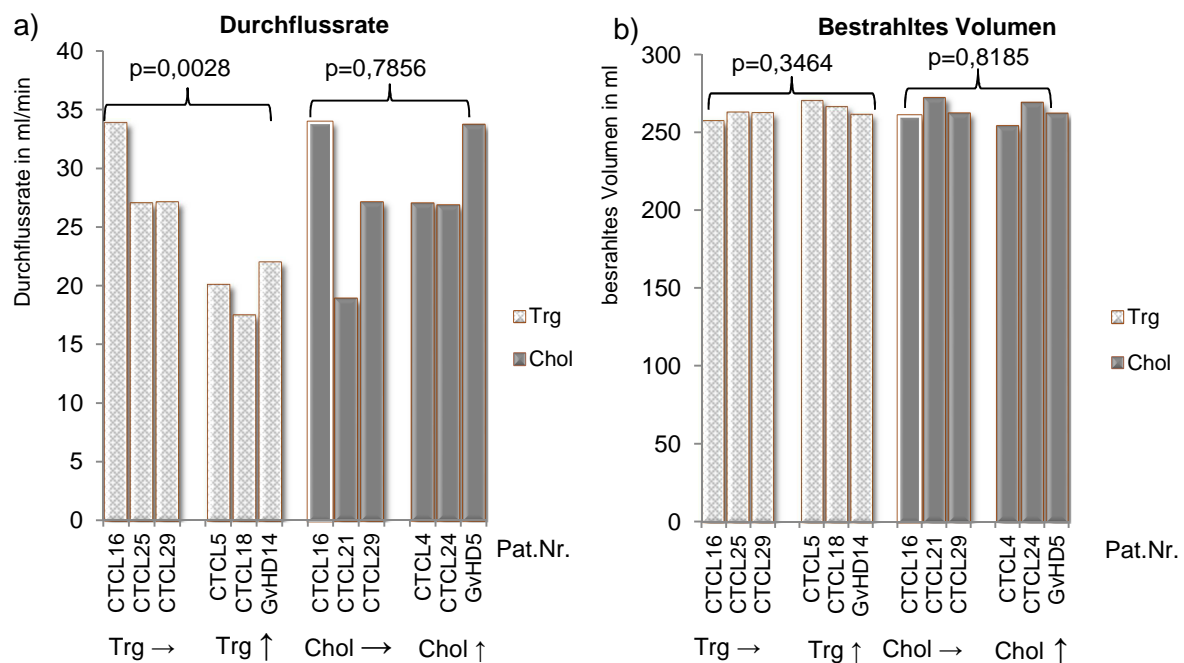
Von den 50 Behandlungstagen, an denen der Patient einen implantierten Port hatte, war in 7 Fällen die Durchführung der ECP über den Port nicht möglich. Nach mehrmaligem Anpunktieren des Ports musste peripher punktiert werden. 9 Monate nach Beginn der Durchführung der ECP mittels Portzugang musste der Port infolge einer Portsepsis explantiert werden. Daraufhin wurde ein weiterer Port implantiert und die ECP-Behandlung fortgeführt.

Tab. 11: Komplikationen in Abhängigkeit von der Zugangsart (CTCL27)

	peripher n=35	Shaldon n=20	Port n=50
Komplikationen insgesamt	7	7	19
neue Punktion	4	0	2
Zyklusreduktion	1	0	1
Verschluss	5	1	9
Abbruch	2	1	2
Zugang nicht möglich	1	0	2
Peripherer Zugang trotz Shaldon/Port	-	0	7
Leukozytenvolumen überschritten	1	0	0
Blutpumpenalarm	0	1	0
RR↑	0	1	2
RR↓	0	1	1
Nitrospray-Gabe wegen Dyspnoe	0	1	0
Verwendung der kleinen Zentrifugenglocke			

3.8 Einfluss der Fettwerte auf die Behandlungsvariablen

Bestimmte Laborwerte, wie zum Beispiel eine Erhöhung der Triglycerid-beziehungsweise der Cholesterinwerte, aber auch des Leukozytenanteils, können die Auftrennung des Vollblutes in seine Bestandteile in der Zentrifuge stören und weitergehend einen Einfluss auf die Photoaktivierung haben. Inwieweit die Fettwerte im Blut einen Einfluss auf die Behandlungswerte haben, wird hier durch eine Gegenüberstellung der Daten von drei Patienten mit stark erhöhten Triglycerid-beziehungsweise Cholesterinwerten und Daten von Patienten mit normalen beziehungsweise niedrigen Werten untersucht. Ausgewählt wurden jeweils drei Patienten, die im Verlauf der Behandlungsdauer kontinuierlich stark erhöhte beziehungsweise niedrige Fettwerte zeigten (Abb. 25). Die Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten hatten im Median Laborwerte von $285 \pm 151,41 (91-1128)$ mg/dl während die Patienten mit niedrigen Triglyceridwerten Werte von $81 \pm 36,2 (38-242)$ mg/dl aufwiesen. Die Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten zeigten Werte von $239 \pm 68,9 (125-366)$ mg/dl und die Vergleichsgruppe Werte von $150 \pm 31,12 (78-228)$ mg/dl. Beim Vergleich der beiden Gruppen ließ sich kein Unterschied feststellen hinsichtlich des bestrahlten Volumens (Abb. 25 b), der Behandlungszeit (Abb. 25 c), der Photoaktivierungszeit (Abb. 25 d) und der Blutdruckdifferenzen (Abb. 25 e und f). Patienten mit erhöhten Triclyceridwerten zeigten allerdings eine geringere Durchflussrate (Abb. 25 a) mit einem Median von $20,8 \pm 6,53 (11-34,5)$ ml/min als Patienten mit normalniedrigen Triglyceridwerten [$26,5 \pm 6,19 (15,83-26,66)$ ml/min] ($p=0,0028$).



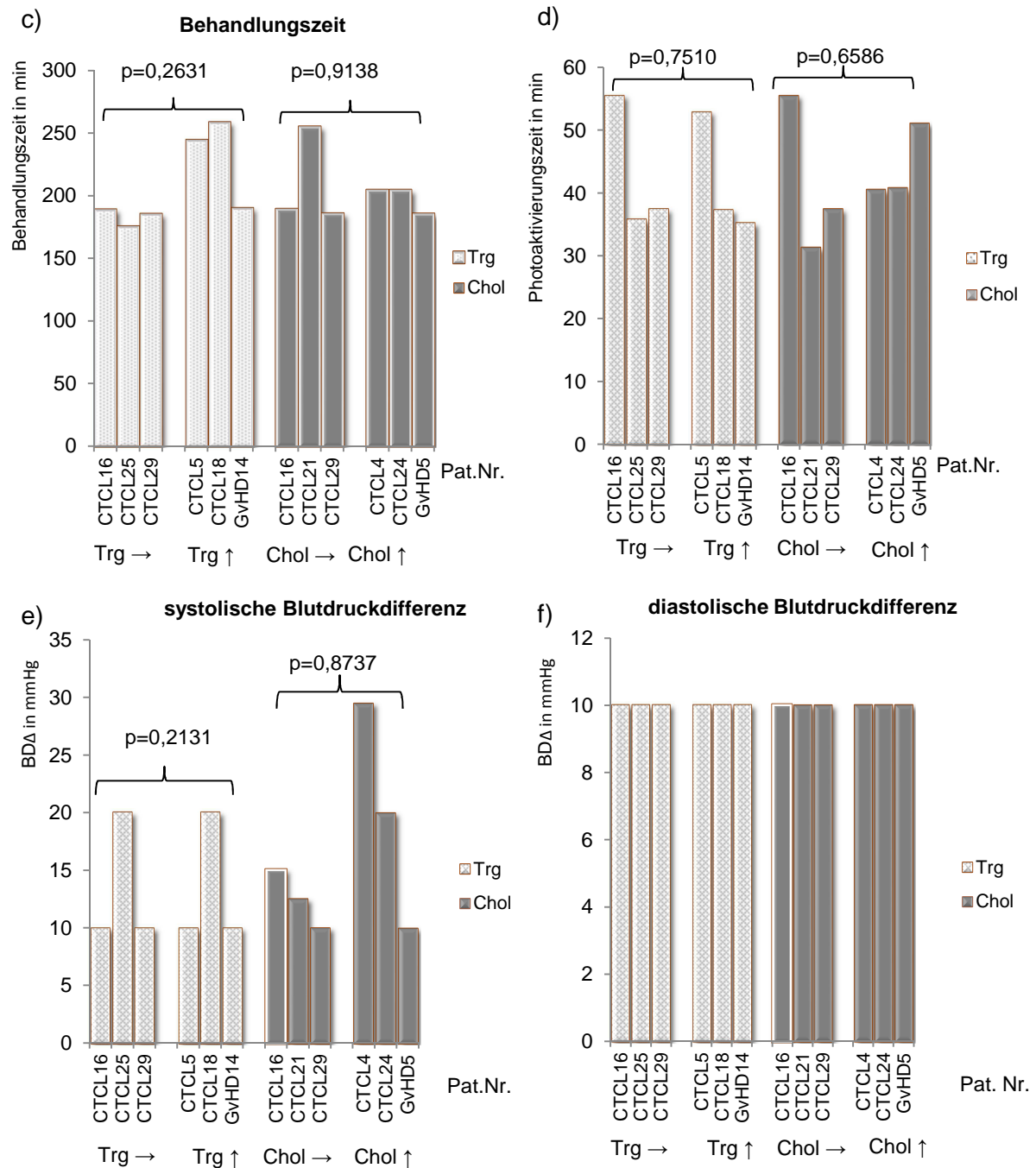


Abb. 25: Vergleich der Behandlungsdaten zwischen Patienten mit erhöhten Fettwerten (n=3) und Patienten mit normalniedrigen Werten (n=3)

Vergleich zwischen den Behandlungswerten von Patienten mit normalniedrigen Triglyceridwerten (n=3) mit den Werten der Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten (n=3) (jeweils links im Diagramm)

Vergleich der Behandlungswerte der Patienten mit normalniedrigen Cholesterinwerten (n=3) mit den Werten der Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten (jeweils rechts im Diagramm)

Trg→ (normalniedrige Triglyceridwerte); Trg↑(erhöhte Triglyceridwerte)

Chol→ (normalniedrige Cholesterinwerte); Chol↑(erhöhte Cholesterinwerte)

3.9 Verlauf des Hämatokritwertes während der ECP- Behandlungsperiode

Die ECP kann zwar als sicheres Therapieverfahren angesehen werden, nichtsdestotrotz stellt sie ein invasives Verfahren dar, bei der sich ein großes Blutvolumen extrakorporal befindet. Durch mechanische Einflüsse und dadurch folgende Schädigung der Erythrozyten sowie durch verbleibende Erythrozyten im Photopheresesystem kann die ECP einen Einfluss auf den Hämatokritwert haben. Vor allem bei multimorbiden älteren Patienten mit kardialen, nephrologischen oder hämatologischen Vorerkrankungen stellt dies möglicherweise einen Nachteil dar. Fragestellung war, welchen Einfluss die kontinuierliche Behandlung mit der ECP auf den Hämatokrit hat.

Bei den 5 Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten bereits die meisten ECP-Behandlungen hinter sich hatten (Behandlungsanzahl zwischen 95 und 125) wurde jeweils der Hämatokritwert dokumentiert. Die ausgewählten Patienten waren bei Behandlungsbeginn im Median $56 \pm 20,74$ (22-64) Jahre alt und erhielten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits seit 1519 ± 255 (1111-1763) Tagen die ECP-Behandlung. Der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zyklen betrug bei diesen Patienten im Median $28 \pm 6,07$ (5-106) Tage. Der dokumentierte Hämatokritwert wurde jeweils am ersten Behandlungstag eines neuen Zyklus erhoben. Während der Behandlungsperiode zeigten sich bei allen Patienten starke Fluktuationen des Hämatokritwertes mit Unterschieden zwischen höchstem und niedrigstem Hämatokritwert von bis zu 14 Prozentpunkten (Abb. 26). Inwieweit die Unterschiede des Hämatokritwertes einen Einfluss auf den Ablauf der Behandlung hatten, wurde nicht analysiert.

Um Hämatokritabfälle zu vermeiden beziehungsweise möglichst gering zu halten wurde bei insgesamt 763 (37,43 %) aller durchgeführten Behandlungen das im FLM verbleibende Blut manuell zurückgeführt. Dies resultierte aus der Empfehlung des Herstellers, bei Patienten, die in hoher Frequenz ECP erhalten, die manuelle Rückführung durchzuführen.

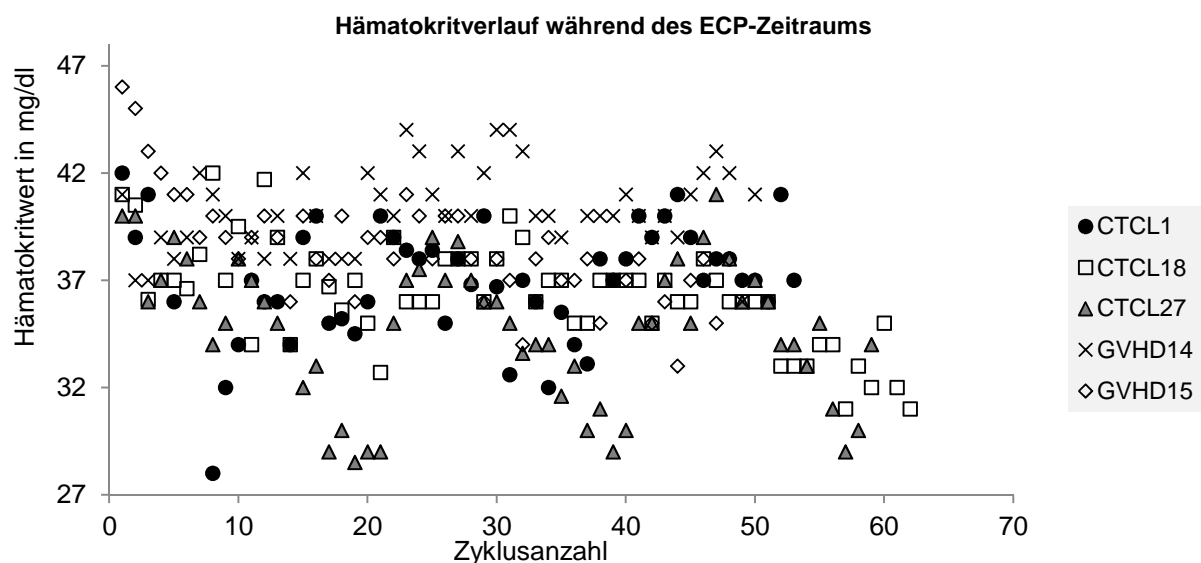


Abb. 26: Hämatokritverlauf bei 5 Patienten im Verlauf der ECP-Behandlung

CTCL1, GvHD14 und GvHD15 männlich; CTCL18 und CTCL27 weiblich

4 DISKUSSION

4.1 Überblick

In den letzten 25 Jahren wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die die Wirksamkeit der ECP untersuchten. Seit 1987 hat sich die ECP-Behandlung als Therapie des CTCL und der GvHD, aber auch bei anderen Erkrankungen wie der BO, der AD oder bei Organ- und Knochentransplantationen etabliert. Die veröffentlichten Studien mit Ansprechraten zwischen 33 und 89% bei CTCL (Booken et al., 2010) beziehungsweise zwischen 61 und 93% bei GvHD (Knobler et al., 2014) haben gezeigt, dass die ECP eine wirksame und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapie darstellt. Allerdings gibt es nur sehr wenige Studien, die die praktische Durchführung der ECP untersuchen und Vorschläge liefern, wie die ECP möglichst komplikations- und reibungslos durchgeführt werden kann. Bis jetzt gibt es keine Literatur, die Behandlungsparameter bei der ECP-Behandlung mit Ports auswertet und Empfehlungen oder Richtlinien liefert, wann die Implantation eines Portes indiziert und welche Art von Port gegebenenfalls zu bevorzugen ist.

Diese Arbeit wurde mit dem Ziel erstellt, zu evaluieren, ob die Behandlung über einen Port eventuell Vorteile bietet und wie großzügig die Indikation zur Implantation eines Portes gegebenenfalls zu stellen ist. Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war, wie sich der Behandlungsablauf bei der ECP im klinischen Alltag darstellt und welche Komplikationen auftreten können.

4.2 Praktische Durchführung der ECP

4.2.1 Behandlungsdaten der ECP

Es gibt nur wenige Arbeiten, die die Behandlungsdaten der ECP-Behandlung und die auftretenden Komplikationen bei der Behandlung mit dem UVAR® XTS™ Photopherese-System zuvor genau untersucht haben.

Schooneman (Schooneman, 2003) verglich das UVAR® XTS™ ECP-System von Therakos mit einem alternativen ECP-Verfahren in zwei unabhängigen Schritten (Sammlung der mononuklearen Zellen durch einen Zellseparator und anschließende UVA-Bestrahlung durch einen UVA-Bestrahler). Außerdem analysierte er in seiner Arbeit die auf dem Microprocessor Schlüssel der ECP-Maschine gespeicherten Daten von insgesamt 4744 durchgeführten ECP-Behandlungen. Parameter, die auf dem Microprocessor Schlüssel gespeichert und ausgewertet wurden, waren beispielsweise die Behandlungszeit, die Photoaktivierungszeit und das bestrahlte Volumen jeder Behandlung sowie das maximale extrakorporale Volumen und der Hämatokritwert des buffy coats. Ständer und Kollegen (Ständer et al., 2007) analysierten bei 3 Patienten mit CTCL bei peripherem Zugang (n=308 Behandlungen) beziehungsweise bei 3 Patienten mit 4 unterschiedlichen zentralvenösen Kathetern (n=267) die durchschnittlichen Durchflussraten der

Behandlungen. Kusztal und Kollegen (Kusztal et al., 2011) untersuchten den Ablauf der ECP bei 10 Nierentransplantatempfängern. Gefäßzugänge waren hier neben dem peripheren Zugang arteriovenöse Fisteln, zentralvenöse Katheter und Polytetrafluoroethylen Implantate. Eine weitere Arbeit mit einem Kollektiv von 13 Patienten untersuchte die Behandlungsdaten bei Verwendung einer ECP-Maschine der 3. Generation (THERAKOS™ CELLEX™) (Bisaccia et al., 2009).

Bei Behandlungen mit peripherem Zugang und kleiner Zentrifugenschalengröße ergab sich bei unseren Behandlungen eine Durchflussrate von $27 \pm 22,9$ (7-38,8) ml/min während Behandlungen mit Port und kleiner Zentrifugenglocke eine Durchflussrate von $17 \pm 3,6$ (11,33-32,67) ml/min erreichten. Bei Ständer und Kollegen zeigte sich bei peripherem Zugang eine durchschnittliche Durchflussrate von $31,5 \pm 6,4$ (11-45) ml/min und bei zentralvenösem Zugang je nach verwendetem Katheter eine Rate von 16 ml/min bis 33,7 ml/min. In der Studie von Kusztal zeigte sich eine Durchflussrate von $35,5 \pm 5$ ml/min. Bei hoher Durchflussrate, wie zum Beispiel bei arteriovenösen Fisteln, wurde die Durchflussrate manuell auf 45 ml/min begrenzt.

Bei peripherem Zugang wurde bei unseren Patienten ein Volumen von $254 \pm 66,51$ (143-430) ml und bei Portzugang ein Volumen von $269,5 \pm 52,14$ (231-370) ml bestrahlt. Schooneman ermittelte in seiner Studie ein bestrahltes Volumen von 266 ml und Kusztal und Kollegen ein Volumen von $228,4 \pm 34$ ml.

Die Photoaktivierungszeit bei peripherem Zugang betrug bei unseren Patienten $44,58 \pm 33$ (11,11-90,16) min und bei Port $37,99 \pm 37,47$ (11,55-93,58) min. In der Studie von Schooneman wurde circa 33 min, in der Studie von Kusztal und Kollegen $33,3 \pm 30$ min und in der Studie von Bisaccia und Kollegen $18,8 \pm 10,98$ (3,3–76,3) min bestrahlt.

Die Behandlungszeit summierte sich bei unseren Patienten bei peripherem Zugang auf $199 \pm 111,92$ (117-470) min und bei Port auf $261 \pm 75,37$ (185-452) min. Die durchschnittliche Behandlungszeit in der Arbeit von Schooneman betrug 158 min und die bei Kusztal und Kollegen $175,5 \pm 35$ (120-277) min. Mit dem CELLEX™ Photopherese-System von Therakos konnte die Behandlungszeit bei Bisaccia und Kollegen bei der einlumigen Behandlung auf $103,0 \pm 21,59$ (72,0–205,0) min verkürzt werden.

Bei peripherem Zugang kam es bei unseren Patienten zu maximalen Blutdruckschwankungen von $10 \pm 28,6$ (0-50) mmHg (systolisch) und $10 \pm 15,56$ (0-40) mmHg (diastolisch), während bei Portzugang Blutdruckdifferenzen bis maximal $20 \pm 10,28$ (0-50) mmHg (systolisch) beziehungsweise $10 \pm 15,29$ (0-30) mmHg (diastolisch) auftraten. Eine Analyse der maximalen systolischen und diastolischen Blutdruckschwankungen fand in den anderen Studien nicht statt.

Sowohl in dieser Arbeit als auch in der Studie von Ständer zeigte ein zentralvenöser Zugang geringere Durchflussraten als ein periphervenöser Zugang. Auch die Spannbreite der Durchflussraten (22-45ml/min) erwies sich bei Verwendung eines zentralvenösen Zugangs bei Ständer als sehr viel geringer als bei peripherem Zugang. Dies zeigen auch unsere Daten mit einer geringen Spannbreite von 27-29,17 ml/min bei Verwendung eines zentralvenösen Katheters und einer Spannbreite von 11,33-32,67ml/min bei Portzugang. Die starke Fluktuation bei peripherem Zugang erklärten die Autoren durch eine mögliche Nadelverschiebung innerhalb der Vene und durch die variable Füllung der Kubitalvene bei der Punktion.

Außerdem zeigt sich sowohl bei unseren Daten als auch bei den anderen Studien eine negative Korrelation der Durchflussrate mit dem bestrahlten Volumen. Eine niedrigere Durchflussrate beim Portzugang führte bei unseren Patienten zu einem größeren bestrahltem Volumen. Bei Kusztal und Kollegen, bei denen sehr hohe Durchflussraten gemessen wurden, wurde ein beträchtlich kleineres Volumen bestrahlt.

Im Vergleich mit unseren Daten wurde in den Studien, die mit dem UVAR® XTS™ ECP-System durchgeführt wurden, bis zu 103 Minuten kürzer behandelt und bis zu 11 Minuten kürzer bestrahlt. Allerdings wurde in keiner der anderen Studien angegeben, welche Zentrifugenglocke bei den Behandlungen zur Anwendung kam. Außerdem fand in der Studie von Bisaccia und Kollegen eine Aufschlüsselung in Behandlungen, die peripher beziehungsweise zentralvenös durchgeführt wurden, nicht statt. Auch bei Kusztal und Kollegen wurde nicht angegeben, wie viele Behandlungen mit einem periphervenösem Zugang beziehungsweise über arteriovenöse Fisteln, einen zentralvenösen Katheter oder ein Polytetrafluoroethylen Implantat durchgeführt wurden. Dies spielt bei einem Vergleich insofern eine Rolle als die große Zentrifugenschale zu einer kürzeren Behandlungszeit führt und unsere Daten signifikante Unterschiede zwischen peripherem und zentralvenösem Zugang zeigten. Als Grund für die starke Verkürzung der Photoaktivierungszeit bei Bisaccia und Kollegen lässt sich außerdem das neue Design der ECP-Maschine anführen, die explizit mit dem Ziel entwickelt wurde, die Behandlungszeiten zu verkürzen und das extrakorporale Volumen geringer zu halten. Bei Verwendung einer 2-Nadel-Konfiguration, bei der Vollblut über einen Zugang an einem Arm gesammelt wird und Plasma über einen zweiten Zugang am anderen Arm rückgeführt wird, lassen sich bei der Behandlung mit der ECP-Maschine der 3. Generation die Behandlungszeiten sogar noch weiter verkürzen (Behandlungszeit $74,4 \pm 16,72$ (51-158) min und Photoaktivierungszeit $20,5 \pm 12,58$ (5,5-99) min).

4.2.2 Den Behandlungsablauf betreffende Komplikationen

Probleme mit dem venösen Zugang, zum Beispiel die Notwendigkeit, erneut zu punktieren, stellten bei uns die häufigste Komplikation dar (Auftreten bei fast 10% aller Behandlungen). Nur äußerst selten, nämlich an insgesamt 19 (0,93%) von insgesamt 2038 Behandlungen, musste die ECP- Behandlung wegen der Unmöglichkeit, einen Zugang zu legen beziehungsweise eine für die Behandlung ausreichende Flussrate zu erreichen, abgebrochen werden.

In anderen Publikationen wurde diese Komplikation quantitativ nicht mit erfasst. Allgemein gilt, dass Probleme mit dem vaskulären Zugang als wichtigster limitierender Faktor bei der Durchführung einer Apheresebehandlung angesehen werden können. Eine durch schlechte Venenverhältnisse resultierende niedrige Blutflussrate führt außerdem zu einer erheblichen Verlängerung der Behandlungszeit (Kusztal et al., 2011).

Bei der Durchführung der ECP kann es zu einer Vielzahl von Komplikationen kommen, die den Behandlungsablauf beeinträchtigen und zu einer zeitlichen Verzögerung führen können. Manchmal ist es außerdem notwendig, den Behandlungsablauf zu modifizieren, um ihn an den Patienten und seinen Allgemeinzustand anzupassen. Eine Modifizierung des Behandlungsablaufes stellt zum Beispiel eine Zyklusreduktion dar, für die sich aus unterschiedlichen Gründen entschieden wird. Mögliche Gründe sind zum Beispiel in den vorhergehenden Zyklen aufgetretene Komplikationen, die zu einer zeitlichen Verzögerung führen und es notwendig machen, die Sammelperiode zu verkürzen. Weitere Ursachen stellen unter anderem ein zu großes Zyklusvolumen oder die Gefahr dar, bei einem Patienten bei regulärer Durchführung der ECP aufgrund eines geringen Körpergewichts oder eines niedrigen Hämatokrits das sichere extrakorporale Blutvolumen zu überschreiten.

Entscheidet man sich für eine Zyklusreduktion, hat dies auch einen Einfluss auf das Volumen, das bestrahlt wird. Das Endbehandlungsvolumen wird aus den buffy coats, die in jedem Zyklus gesammelt werden, gebildet. Verkürzt man manuell die Behandlung auf 5 Zyklen, so wird der letzte Zyklus (=Zyklus der endgültigen Separation) vorgezogen und der buffy coat wird um das Volumen verringert, das in einem Zyklus gesammelt wird. Analog reduziert sich das Volumen des buffy coats bei Reduktion auf 4 Zyklen um das Volumen, das in 2 Zyklen gesammelt wird. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass durch das verringerte Behandlungsvolumen auch weniger Zellen bestrahlt werden und die Effektivität der Behandlung also möglicherweise verringert wird. Hierzu gibt es allerdings keinerlei wissenschaftliche Daten. Trotzdem sollte man im Zweifelsfalle zur Sicherheit des Patienten konservativ verfahren und die Zyklenanzahl verringern, um den Patienten nicht zu gefährden.

Insgesamt wurde bei 101 von 2038 Behandlungen (4,95%) eine Zyklusreduktion durchgeführt (5 Zyklen n=31; 4 Zyklen n=45; 3 Zyklen n=16). Welchen Einfluss die Zyklusreduktion allerdings auf die Anzahl der bestrahlten Zellen respektive auf den Behandlungserfolg hat, wurde in unserem Patientenkollektiv nicht untersucht. Auch

in anderen Studien wird die Zyklusreduktion nicht thematisiert. Weitergehende Untersuchungen, um den Einfluss der Zyklusreduktion auf das bestrahlte Volumen beziehungsweise den Therapieerfolg zu untersuchen, sind also in Zukunft angebracht.

4.2.3 Das ECP-Gerät betreffende Komplikationen

Während der Behandlungen traten auch das ECP-Gerät betreffende Komplikationen auf. Insgesamt 13 Mal (0,63%) meldete das ECP-Gerät einen nicht näher spezifizierten Systemfehler, 6 Mal (0,29%) kam es zu einem Blutleckalarm des ECP-Geräts und 12 Mal wurde Luft im Kreislauf detektiert. Der Alarm „Blutpumpenfehler“ trat 5 Mal (0,24%) auf, während Luft in den Patienten- beziehungsweise Antikoagulanzeleitungen 7 Mal (0,34%) nachgewiesen wurde. Wegen verschiedener Defekte am ECP-Gerät konnte die geplante ECP an insgesamt 9 Tagen nicht durchgeführt werden. Aufgrund eines Stromausfalls beziehungsweise eines Spannungsfehlers musste 3 Mal (0,15%) beziehungsweise 2 Mal (0,098%) die Behandlung abgebrochen werden. Trotz ansonsten normalen Behandlungsablaufes war in zwei Fällen (0,098%) eine Photoaktivierung des buffy coats am Ende der Behandlung gerätebedingt nicht möglich.

Die bereits oben genannte Arbeit von Schooneman (Schooneman, 2003) ist die einzige publizierte Arbeit, die das Auftreten von Alarmen untersucht. Analysiert wurden dafür die gespeicherten Daten auf dem Microprocessor Schlüssel der ECP-Maschine. Hier gibt das Paper mit einer Anzahl von insgesamt 188 Systemfehlern, über 2500 Luftdetektionsalarmen, 400 Blutpumpenfehlern und 1500 Verschlüssen der Patientenleitungen bei 5028 untersuchten Behandlungen sehr viel höhere Zahlen an, als unsere Daten ergaben. Dieser große Häufigkeitsunterschied ergibt sich durch die Tatsache, dass bei uns eine Auswertung des Microprocessor Schlüssels nicht stattfand, sondern die Häufigkeit von Komplikationen, die manuell auf unseren Protokollen dokumentiert wurden, berechnet wurde. Alarme wurden im Universitätsklinikum Mannheim nur dokumentiert, wenn sie nicht leicht behebbar waren (zum Beispiel durch ein Verschieben des Abbocaths). Außerdem wurden in dieser Arbeit die Behandlungstage erfasst, an denen einer der genannten Alarme auftrat, nicht die absolute Anzahl der Alarme. So konnte der Alarm „Verschluss des Patienten“, der ein häufiges Vorkommnis während der ECP –Behandlung darstellt, mehrmals an einem Behandlungstag auftreten. Da dieser Fehler durch die ECP-Schwester in den meisten Fällen einfach zu korrigieren war, kam es nicht zu einer Beeinträchtigung der Behandlung des Patienten.

4.2.4 Nebenwirkungen bei der ECP

- Überblick über die Nebenwirkungen:

Die meisten der von uns dokumentierten Nebenwirkungen während der ECP-Behandlung waren nicht schwerwiegend oder führten zu einer akuten Gefährdung des Patienten, sondern resultierten eher in einer Verzögerung oder in einem Abbruch der Behandlung beziehungsweise störten das Wohlbefinden der Patienten. Jeweils 13 Mal (0,64% aller Behandlungen; 20,03% aller Nebenwirkungen) kam es zu starken Blutdruckabfällen und Unwohlsein des Patienten. Hypertensive Episoden traten in 7 Fällen (0,34%; 10,9%) auf. Über Müdigkeit und Abgeschlagenheit klagten die Patienten an 5 Behandlungstagen (0,25%; 7,81%). Starke Dyspnoe, Schwindel und Kopfschmerzen wurden jeweils 4 Mal (0,19%; 6,25%) dokumentiert. Ein metallischer Geschmack im Mund beziehungsweise Fieber traten 3 Mal (0,15%; 4,68%) während der Behandlung auf.

Diese äußerst geringe Nebenwirkungsrate bei der ECP bestätigte sich auch bei Auswertung der früheren Studien, die das Sicherheitsprofil der ECP untersuchten. Alle dieser Studien geben Nebenwirkungsraten unter 5% an (Cavaletti et al., 2006; Flowers et al., 2008; Gottlieb et al., 1996; Knobler et al., 2002; Kuszta et al., 2011; Salvaneschi et al., 2000).

Bei Auswertung aller gemeldeten Nebenwirkungen bei den mehr als 500000 durchgeführten Behandlungen zwischen 1987 und 2006 ermittelten McKenna und Kollegen eine wesentlich geringere Nebenwirkungsrate von <0,0003 %. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren hierbei nicht schwerwiegend und meist selbstlimitierend. Genannt wurden unter anderem eine vorübergehende Hypotonie (5% aller Komplikationen), leichtes Fieber (10%) oder eine stärkere Hautrötung nach der Behandlung (18%) (McKenna et al., 2006).

Bisaccia und Kollegen (Bisaccia et al., 2009) konnten bei Verwendung der THERAKOS™ CELLEX™ ECP-Maschine bei 155 Behandlungen, die 13 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten erhielten, keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen feststellen. Die aufgetretenen Nebenwirkungen bei der ECP-Behandlung gefährdeten Patienten nie akut, sondern bewirkten höchstens eine Verzögerung des Behandlungsablaufes oder machten einen Abbruch der Behandlung (n=2; 1,3%) nötig. Definitionsgemäß wurden diese Vorkommnisse dann nicht als unerwünschte Nebenwirkungen geführt. Bei 2 Patienten in dieser Studie traten zwar gravierende medizinische Probleme auf, nämlich ein Myokardinfarkt 3 Tage nach Behandlung mit der ECP beziehungsweise ein maligner Schwindel, der eine Krankenhausaufnahme nötig machte, doch sahen die Autoren keinen unmittelbaren Zusammenhang mit der ECP-Behandlung.

Bei Kuszta und Kollegen (Kuszta et al., 2011), die untersuchten, wie gut Nierentransplantierte eine ECP Behandlung tolerierten, zeigte sich ebenso eine gute Verträglichkeit.

Salvaneschi und Kollegen fanden in einer weiteren Studie bei 720 ECP Behandlungen, die 31 Patienten (18 Kinder und 13 Erwachsene) zwischen 1997 und

1999 erhielten, auch nur milde Nebenwirkungen. Genannte Nebenwirkungen waren Schüttelfrost (n=4), Kopfschmerzen (n=3) und erhöhte Temperatur nach der ECP (n=2) (Salvaneschi et al., 2000).

In einer multizentrischen Studie (McLeod et al., 1999), die die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei allen therapeutischen Aphereseverfahren in 18 Behandlungszentren untersuchte, fand sich eine Gesamthäufigkeit von 4,75 % aller Nebenwirkungen bei allen Aphereseverfahren. Bei den 79 in die Analyse eingeschlossenen Photopheresebehandlungen wurden keine Nebenwirkungen dokumentiert.

- Dokumentation der Nebenwirkungen:

Das Protokoll im Universitätsklinikum Mannheim wurde an jedem Behandlungstag ausgefüllt, auch, wenn ein Behandlungsbeginn nicht möglich war. Probleme mit dem vaskulären Zugang wurden somit miterfasst. Unser Protokoll enthielt außerdem noch die Behandlungsdaten der ECP, nämlich die durchschnittliche Durchflussrate jedes Zyklus in ml/min, das Behandlungsvolumen jedes Zyklus in ml, das bestrahlte Endvolumen in ml, die Behandlungszeit in min, die Photoaktivierungszeit in min, die gemessenen Blutdruckwerte jedes Zyklus, die verabreichte Heparinmenge, die Therapiezyklusnummer, die durchgeführte Zyklusanzahl und die Zugangsart.

Die Dokumentation der Nebenwirkungen fand in der oben genannten multizentrischen Studie von McLeod und Kollegen durch einen zweiseitigen Fragebogen statt, der vom Hemapheresis Committee der American Association of Blood Banks (AABB) entwickelt wurde. Dieser Fragebogen listete 32 für die Apherese spezifische Nebenwirkungen auf und enthielt Information über die behandelten Patienten (Erstbehandlung; Art der Erkrankung) und das verwendete Aphereseverfahren (Instrumentenangabe u.a.). Die Autoren verzichteten auf die Erfassung von Wirkungen, die als physiologisch bei der Apherese angesehen wurden, wie periphere oder periorale Parästhesie, Schmerzen an der Punktionsstelle oder leichte Benommenheit und legten ihren Schwerpunkt auf klinisch relevantere Nebenwirkungen. Da der Fragebogen nicht ausgefüllt wurde, sofern die Behandlung nicht bis zum Ende durchgeführt worden war, erfasste der Fragebogen keine Komplikationen mit dem vaskulären Zugang, die einen Beginn der Behandlung schon im Vorhinein verhinderten.

- Veränderungen des Blutdrucks:

Die Ergebnisse anderer Studien decken sich mit unseren erhobenen Daten, bei denen Episoden von Blutdruckabfall und auch Bluthochdruck dokumentiert wurden, die entweder selbstlimitierend waren oder durch Volumengabe beziehungsweise medikamentöse Senkung des Blutdrucks gut in den Griff zu bekommen waren. Das Auftreten von starken Blutdruckabfällen wurde bei 9 unserer Patienten an insgesamt 13 Behandlungstagen dokumentiert, das entspricht 0,64% an allen Behandlungen oder 10,9% aller dokumentierten Nebenwirkungen. Hypertensive Episoden traten an 7 Behandlungstagen (0,34% aller Behandlungen; 10,9% aller Nebenwirkungen) auf.

Ein systolischer Blutdruck über 180 mmHg, der allerdings asymptomatisch und selbstlimitierend verlief, wurde in einer Studie mit 13 eingeschlossenen Patienten bei 3 Patienten während der ECP-Behandlung beobachtet (Bisaccia et al., 2009).

Blutdruckabfälle während des Behandlungsablaufes mit einem Blutdruckabfall von 10-15 mmHg stellten Kusztal und Kollegen häufig fest, während manifeste transiente hypotone Episoden, die aber voll reversibel waren, 2 Mal genannt wurden (Kusztal et al., 2011).

Es ist es allerdings schwierig, diesen Gesichtspunkt in unterschiedlichen Studien zu vergleichen, da weder bei uns noch bei anderen publizierten Studien eine Definition der Hypotension beziehungsweise Hypertension vorlag. Bei der praktischen Durchführung im Universitätsklinikum Mannheim wurde individuell entschieden, wann ein Blutdruckabfall beziehungsweise -anstieg für den Patienten kritisch wurde beziehungsweise wann eine hypo- oder hypertensive Periode zu dokumentieren war. Mit Sicherheit kann man sagen, dass Fluktuationen des Blutdrucks während einer Apherese auftreten und dies in unserem Fall bis zu einer maximalen Spannbreite von 90 mmHg.

Ein Hauptgrund der hypotonen Vorfälle während der ECP-Behandlung liegt in der Diskrepanz zwischen nötigem extrakorporalen Blutvolumen zur Füllung der Zentrifugenschale auf der einen und der erreichbaren Refilling-Rate und kardiovaskulären Antwort auf der anderen Seite. Die Apherese von Vollblut erzeugt eine Abnahme des Blutvolumens. Dieses fällt aber bei den meisten Patienten nicht so stark ab, wie es anhand der durchschnittlich ausgeführten Flüssigkeitsmenge während einer Apherese zu erwarten wäre. Die Ursache hierfür ist der durch einen intravasalen onkotischen Druckanstieg hervorgerufene Flüssigkeitseinstrom aus dem interstitiellen in den intravasalen Raum. Dieses Phänomen nennt man „Refilling“. Bei einem Teil der Patienten reicht dieses „Wiederauffüllen“ der Gefäße nicht aus und bei unzureichender oder überlasteter kardiovaskulärer Kompensation kommt es zum kritischen Blutdruckabfall. Vor allem Patienten mit kardialen oder nephrologischen Vorerkrankungen tolerieren Aphereseverfahren also meist schlechter. Auch Patienten mit neurologischer Vorerkrankung haben ein höheres Risiko für vasovagale Reaktionen bei Aphereseverfahren (McLeod et al., 1999).

Aus diesem Grund ist es nicht nur obligat, sowohl die Vorerkrankungen des Patienten und die individuelle Behandlungsgeschichte des Patienten zu kennen, sondern es ist auch essentiell, vor wirklich jeder Behandlung eine Risikoanalyse durchzuführen, in der diese Hintergrundinformationen als auch der aktuelle Zustand des Patienten miteinzubeziehen sind. Dies hilft bei der Entscheidung, ob die Behandlung gegebenenfalls zu verschieben ist, um das Risiko des Auftretens solcher Komplikationen zu vermeiden. Dies zeigt auch das Beispiel eines Patienten, der bei uns nach einer Behandlung kollabierte. Obwohl in den vorherigen Behandlungszyklen die Behandlung mit der großen Zentrifugenschale ohne jegliche Komplikation abgelaufen war, kollabierte der Patient und die Behandlung musste abgebrochen werden.

Daraus resultiert, dass die intensive Überwachung und das Monitoring des Patienten während der Behandlung unabhängig von der Behandlungsvorgeschichte immer angezeigt sein sollten. Außerdem sollten Elektrolytlösungen wie isotone Kochsalzlösung während der Behandlung immer verfügbar sein, damit bei Bedarf schnell eingegriffen werden kann.

- Das Auftreten von Fieber, Übelkeit oder Unwohlsein:

Fasst man alle Unwohlheitsbekundungen unserer Patienten zusammen, also Unwohlsein (n=13, 0,64% aller Behandlungen), Kopfschmerzen (n=4; 0,2%), Müdigkeit (n=5; 0,25%), Schwindel (n=4; 0,2%), Dyspnoe (n=4; 0,2%) oder einen metallischen Geschmack im Mund (n=3; 0,15%), so traten bei insgesamt weniger als 3% aller Behandlungen vegetative Symptome auf.

Kusztal und Kollegen stellten 4 Episoden von erhöhter Temperatur bei 148 ECP-Behandlungen (2,7%) fest. Bei Salvaneschi und Kollegen traten bei 2 Behandlungen (0,27%) von insgesamt 720 ECP-Behandlungen Fieber auf, sowie auch Schüttelfrost (n=4; 0,54%) und Kopfschmerzen (n=3; 0,42%) (Salvaneschi et al., 2000).

- Veränderungen der Laborwerte und vermehrte Hautrötung nach der ECP:

Eine stärkere Hautrötung nach der Behandlung konnte im Gegensatz zu der oben genannten Studie von McKenna und Kollegen ((McKenna et al., 2006) bei unseren Patienten nicht festgestellt werden. Klinisch signifikante Veränderungen bei der klinischen Untersuchung beziehungsweise bei den Laborparametern wurden bei unseren Patienten ebensowenig wie bei der Studie von Bisaccia und Kollegen beobachtet (Bisaccia et al., 2009). Eine Studie aus Frankreich untersuchte, welche hämatologischen Veränderungen bei GvHD Patienten durch eine kurzfristige, intensive Therapie mit der ECP hervorgerufen werden und fand eine statistisch signifikante Verbesserung der Anämie bei Patienten mit chronischer GvHD. Eine Erhöhung der Hämatokritkonzentration und ein Rückgang der nötigen Transfusionen zeigte sich schon nach 3 Monaten Therapie und hielt bis zum Ende der ECP-Therapie nach 6 Monaten an (Garban et al., 2005). Dieser Effekt der ECP auf den Hämatokritwert lässt sich wahrscheinlich auf die Besserung der Grunderkrankung zurückführen.

4.3 Zentralvenöser Zugang im Vergleich zum peripher venösen Zugang

4.3.1 Indikationen und Kontraindikationen für beziehungsweise gegen einen Port

Die Behandlung mit der ECP erfordert einen venösen Zugang über eine große oder mittelgroße Vene. Die Punktion einer peripheren Vene ist einfach durchführbar, ist wenig belastend für den Patienten, birgt ein geringeres Infektionsrisiko als ein Port und stellt somit, wenn sie möglich ist, die Zugangsart der Wahl dar. Eine häufige Punktion der peripheren Venen kann allerdings die peripheren Venen schädigen und zu Thrombosierung und Sklerosierung führen (Teichgräber et al., 2011). Obwohl bei der Mehrzahl aller Patienten eine geeignete Vene gefunden werden kann, so gibt es

auch Patienten, vor allem ältere oder GvHD-Patienten, bei denen ein peripherer Zugang nicht möglich ist. Bei diesen Patienten kann das Anlegen eines zentralvenösen Zugangs vonnöten sein. Im Allgemeinen wird die Implantation eines Portes bei Patienten empfohlen, bei denen aufgrund der wiederholten Gabe von Medikamenten oder Blutprodukten, parenteraler Ernährung oder Blutentnahme, häufiger ein venöser Zugang benötigt wird. Aus diesem Grund werden Ports meistens bei Patienten mit malignen Erkrankungen eingesetzt (Teichgräber et al., 2011). Kontraindikationen für die Implantation eines Portes stellen bekannte oder vermutete Infektionen, Bakteriämie, Sepsis oder eine Peritonitis dar. Es gibt eine Vielzahl von verfügbaren Ports auf dem Markt, die sich zum Beispiel hinsichtlich ihres Materials (zum Beispiel Titanium, Kunststoff), ihrer Form und ihres Aufbaus (Einzel- oder Doppellumen) unterscheiden.

Alle Patienten, die in den 9 Jahren seit Einführung der ECP-Behandlung in Mannheim ihre Behandlung zeitweise über Port erhielten, erhielten einen Port des Typs Vortex® TM (AngioDynamics Netherlands, Amsterdam). Dieser Port bietet den höchsten Septumdurchmesser aller peripher implantierbaren Ports und einen Aufbau, der die Bildung von Thromben und daraus resultierende Verschlüsse vermindern soll.

Einige Publikationen behandeln die Sicherheit von Portzugängen, ihr Management und die Zufriedenheit der Patienten (Barbetakis et al., 2011; Ignatov et al., 2009; Kreis et al., 2007; Rodgers et al., 1998). Der Port wird von Patienten mit malignen Erkrankungen in hohem Maße akzeptiert (Patientenzufriedenheit 91% von 550 Patienten), Unzufriedenheit der Patienten (9%) lässt sich in den meisten Fällen auf schlechte kosmetische Ergebnisse, Bewegungseinschränkungen, Schmerzen oder Fremdkörpergefühl durch den Port zurückführen (Ignatov et al., 2009). Obwohl ein Port als sicherer Zugang angesehen wird, muss man immer beachten, dass auftretende Komplikationen, wie zum Beispiel Portinfektionen oder Portthrombosen, schwerwiegende Komplikationen darstellen und auch letal enden können. Mögliche Langzeitkomplikationen in Verbindung mit einem Port können unter anderem das Auftreten einer Portinfektion und ihre Folgen (Endokarditis, Sepsis), eine Thrombosierung/Okklusion des Portsystems, ein Abriss des Kathetersystems mit darauf folgender Embolie, ein lokales Paravasat mit resultierender Hautnekrose, eine Kathetereinklemmung (Pinch-off-Syndrom), eine Fibrinumscheidung, eine Wanderung des Katheters, ein Hämatom und andere ähnliche Komplikationen sein. Da Patienten, die mit ECP behandelt werden, aufgrund einer CTCL-Erkrankung oder aufgrund der Medikation mit Immunsuppressiva bei GvHD immungeschwächt sind, ist ein gründliches Abwägen des Benefits und des möglichen Infektionsrisikos beim einzelnen Patienten obligat. Um infektiöse Komplikationen zu vermeiden, sind außerdem das strikte Befolgen von Hygienemaßnahmen und das Einhalten des Pflegestandards beim Port- Management angezeigt, um die Infektionshäufigkeit zu verringern. Mögliche Richtlinien gibt hier das 2011 veröffentlichte Bulletin der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprophylaxe des Robert Koch-

Instituts („Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI)“ (Robert Koch-Institut, 2011)).

Für die Anlage und Pflege von vollständig implantierten intravasalen Systemen (Ports) werden folgende Empfehlungen gegeben:

- Implantation von Portsystemen unter aseptischen Bedingungen im OP oder Eingriffsraum (Kategorie IB)
- immer Durchführung einer hygienischen Händedesinfektion vor Entfernung eines eventuell vorhandenen Verbandes (Kategorie IB)
- großflächige Desinfektion der Punktionsstelle unter Beachtung der vorgeschriebenen Einwirkzeit des Desinfektionsmittels (Kategorie IB)
- Punktion des Portes nur mit sterilen Handschuhen (Kategorie IB)
- nur Punktion mit geeigneten Spezialkanülen (Kategorie IB)
- aseptisches Konnektieren des Infusionssystems (Kategorie IB)
- Entfernung des Ports bei nicht beherrschbaren Komplikationen (vor allem bei therapierefraktären Infektionen oder irreversiblen Katheterverlegungen) und zeitnahes Entfernen bei Beschädigung oder Dislokation (Kategorie IB)
- kein Verband bei nicht in Gebrauch befindlichen Portsystemen (Kategorie IB)

Keine Empfehlung gibt es zur maximalen Liegedauer von Portnadeln (Kategorie III).

Neben nicht beherrschbaren Komplikationen, wie therapierefraktären Infektionen, kann das Ende der Therapiemaßnahmen ein Grund für die Entfernung des Portsystems sein.

4.3.2 Behandlungsdaten bei Portzugang

Beim Vergleich der Behandlungsdaten der ECP, nämlich der Durchflussrate, dem bestrahlten Volumen, der Photoaktivierungszeit, der Behandlungszeit und der systolischen und diastolischen Blutdruckdifferenz, zeigten sich bei unserer Untersuchung signifikante Unterschiede bei der Verwendung eines Ports statt eines peripheren Zugangs.

So zeigte sich, dass die errechneten Durchflussraten bei der Behandlung mit Port um einiges niedriger sind als die bei Behandlung mit peripherem Zugang [peripher $27 \pm 22,9$ (7-38,8) ml/min; Port $17 \pm 3,6$ (11,33-32,67) ml/min].

Die längere Sammlungsperiode ist wiederum ein Aspekt, der in die Behandlungszeit als beeinflussender Faktor miteinfließt, da eine geringere Durchflussrate zu einer längeren Sammlungsperiode führt. Aus diesem Grund wurden Patienten mit Port im Durchschnitt 1 Stunde länger behandelt als Patienten, bei denen ein peripherer Zugang möglich war [peripher $199 \pm 111,92$ (117-470) min; Port $261 \pm 75,37$ (185-452) min]. Auch wenn die Behandlung mit Portzugang mehr Mobilität erlaubt als die mit peripherem Zugang, so stellt diese Zeitdifferenz doch eine erhebliche Einschränkung des Patienten dar, da der Patient während der Behandlungsperiode nicht

diskonnektiert werden sollte und somit länger immobil im Behandlungsbett bleiben muss.

Auch beim bestrahlten Volumen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem höheren Volumen bei Durchführung der ECP über einen Port [peripher $254 \pm 66,51$ (143-430) ml; Port $269,5 \pm 52,14$ (231-370) ml]. Diese Volumendifferenz lässt sich mit der geringeren Durchflussrate bei Verwenden eines Ports begründen. Bei niedriger Sammelrate des Blutes verbleiben die einzelnen Blutbestandteile länger in der Zentrifugenschale und dadurch erfolgt in den Zyklen eine bessere Trennung des buffy coats von den anderen Blutbestandteilen. In den einzelnen Zyklen wird dadurch ein buffy coat gesammelt, der einen niedrigeren Hämatokrit aufweist. Beim letzten Konzentrierungsschritt, der abläuft, bevor die Bestrahlung beginnt, muss dem Patienten somit ein geringerer Volumenanteil an Erythrozyten und Plasma zurückgeführt werden. Als Resultat ergibt sich ein höheres Restvolumen im Photoaktivierungsmodul. Es lässt sich vermuten, dass durch die bessere Trennung und die daraus resultierende Vermehrung der behandelten Leukozyten bei der Behandlung mit Port mehr Leukozyten behandelt werden können und sich gegebenenfalls im Falle eines SS eine stärkere Reduktion der Sézary-Zellen erreichen lässt. Die Hypothese, dass durch diese Volumendifferenz ein therapeutisch relevanter Unterschied an bestrahlten Zellen resultiert und dass dadurch die Effektivität der Behandlung verbessert werden kann, bedarf allerdings weiterer Studien, die eine Entnahme von Proben aus dem Behandlungsbeutel und dem Blut der behandelten Personen beinhalten.

Obwohl die Werte der bestrahlten Volumina bei Patienten mit Port etwas höher waren, führte der geringere Hämatokritwert im buffy coat doch zu einer kürzeren Photoaktivierungszeit [peripher $44,58 \pm 33$ (11,11-90,16) min; Port $37,99 \pm 37,47$ (11,55-93,58) min], da der Hämatokritwert der Parameter mit dem größten Einfluss auf die Photoaktivierungszeit ist (Therakos, 1998). So führt eine Erhöhung des Hämatokritwertes des Behandlungsvolumens um einen Prozentpunkt fast zu einer Verdopplung der nötigen Photoaktivierungszeit. Auch hier lässt sich vermuten, dass die Photoaktivierung durch die bessere Trennung der Blutbestandteile und den geringeren Anteil an Erythrozyten im bestrahlten Volumen bei der Behandlung mit Port effektiver ist. Daher spielt eine adäquate Durchflussrate eine wesentliche Rolle bei der Behandlung. Durch eine Programmierung des ECP-Geräts auf 30ml/ min gewährleistet man, dass das Blut einerseits lange genug in der Zentrifuge verbleibt, um eine gute Trennung zu erreichen, und schafft andererseits die Voraussetzung dafür, dass die Behandlungsdauer nicht zu lange wird.

Schwankungen des systolischen Blutdrucks waren bei Portzugang trotz geringerer Durchflussrate signifikant höher [peripher $10 \pm 28,6$ (0-50) mmHg, Port $20 \pm 10,28$ (0-50) mmHg]. Klinisch resultiert daraus die Empfehlung, vor allem bei den Patienten mit Port kontinuierlich den Blutdruck zu überwachen, um im Zweifelsfalle, zum Beispiel durch die Gabe von Infusionen oder das Pausieren der Behandlung, eingreifen zu können.

Zum Teil zeigten die Behandlungsdaten untereinander eine Korrelation. Es war zu erwarten, dass zum Beispiel eine Verlängerung der Photoaktivierungszeit zu einer Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit führt. Auch bei niedrigerer Durchflussrate und dadurch resultierender verlängerter Sammelperiode war eine längere Behandlungszeit zu erwarten. Eine höhere Durchflussrate korrelierte bei Behandlungen mit Port mit stärkeren Blutdruckschwankungen, während ein solcher Zusammenhang bei peripherem Zugang nicht nachgewiesen werden konnte. Als mögliche Gründe lassen sich hierfür unter anderem der Aufbau und die Lage des Portes an sich oder möglicherweise der schlechtere Allgemeinzustand der Patienten, die einen Port erhielten, anführen.

4.3.3 Aufgetretene Komplikationen beim Portzugang

Zusammenfassend kann man sagen, dass Komplikationen und Nebenwirkungen bei Portzugang im Vergleich mit einem peripheren Zugang nicht häufiger vorkamen. Bei Erwägung, einen Port einzusetzen, stellt also die Frequenz der Komplikationen, die direkt der ECP zuzuschreiben sind, kein Gegenargument dar.

Allerdings sind bei Implantation eines Portes immer portspezifische Risiken zu berücksichtigen. So bekamen 2 unserer 7 Patienten mit Port (28%) im Verlauf ihrer Behandlung eine Portinfektion und der Port musste nach einer Liegedauer von 9 Monaten beziehungsweise 19 Monaten explantiert werden. Die Infektionsrate eines Ports wird in aktuellen Studien mit 0,8% (Biffi et al., 2009) bis 7,5 % (Platzbecker et al., 2001) angegeben. Bei den Behandlungen mit Port war außerdem in 9 Fällen keine Aspiration möglich, was für eine Thrombose innerhalb des Katheters beziehungsweise an der Katheterspitze sprechen würde.

Die erneute Punktion des Patienten aufgrund einer unzureichenden Durchflussrate verzögert nicht nur in einem erheblichen Masse die Behandlung, sondern ist vor allem für den Patienten unangenehm. Die Notwendigkeit, erneut zu punktieren, trat beim peripheren Zugang bei jeder 10. Behandlung auf (n=169; 10,9% aller peripher durchgeführten Behandlungen). Damit stellte die erneute Punktion mehr als die Hälfte (54,3%) aller Komplikationen (n=311) dar, die bei peripherem Zugang auftraten. Die Repunktionsrate war bei Portzugang mit 4,31% nur halb so hoch. Trotzdem musste bei jeder 20. Behandlung erneut punktiert werden und die erneute Punktion stellte mehr als ein Viertel (26,31%) aller aufgetretenen Komplikationen bei Portzugang dar. Da die Anzahl der Behandlungen bei den beiden untersuchten Gruppen unterschiedlich groß waren (peripher n=1550 versus Port n=232) wurde bei der statistischen Auswertung der Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test eine Gewichtung gemäß der Behandlungsanzahl miteinbezogen. Da diese Gewichtung einen Einfluss auf die Höhe des p-Wertes nehmen kann, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zugangsarten (p-Wert von 0,0898) festgestellt werden.

Als Konsequenz für die klinische Praxis ergibt sich daraus, dass es aufgrund der potenziell schwerwiegenden Risiken eines Portes nicht empfehlenswert ist, die Indikation für einen Port nur basierend auf der niedrigeren Frequenz an

Neupunktionen großzügiger zu stellen. Die erneute periphere Punktion kann zwar unangenehm für den Patienten sein und die Behandlung zeitlich verzögern, doch ist dieser Aspekt vernachlässigbar in Anbetracht der möglichen lebensbedrohlichen Risiken eines Ports.

4.3.4 Behandlungen mit Katheter

Bei schlechten peripheren Venenverhältnissen oder längerdauerndem Infusionsbedarf (>7 Tage) ist die Anlage eines zentralvenösen Zugangs indiziert. Die Komplikationen, die bei ZVKs im Allgemeinen am häufigsten auftreten, sind neben Blutungen und Pneumothorax als Folge der Implantation, Thrombosen und Infektionen (CRBSI= catheter related blood stream infection) während der Liegedauer des Katheters.

Nicht jeder Katheter ist für die ECP-Behandlung geeignet, der Hersteller (Therakos, Inc. Johnson & Johnson; Raritan, USA) empfiehlt zentralvenöse Katheter, über die eine Mindestflussrate von 15 ml/ min erreicht werden kann. Dafür müssen die Katheter einen Durchmesser von mehr als 1,5 mm aufweisen und mindestens 36 cm lang sein. Um dem Druck von den Luftdruckpumpen ohne zu Kollabieren standzuhalten, müssen die Katheter eine hohe Steifigkeit aufweisen. Die bei unseren Patienten implantierten Shaldon- beziehungsweise Demerskatheter, großlumige Venenkatheter mit einem beziehungsweise zwei Lumina, zählen beide zu den Dialysekathetern und genügen diesen Anforderungen. Während der Shaldon-Katheter vor allem zur Akutdialyse eingesetzt wird, kann der getunnelte Demers-Katheter zur dauerhaften Dialyse verwendet werden.

Nur sehr wenige Behandlungen (n=34) wurden in Mannheim mit einem Katheter durchgeführt. Ein Vergleich mit den Behandlungen mit peripherem Zugang beziehungsweise Portzugang fällt insofern schwer, als die Behandlungs- (n=34) und Patientenanzahl (n=4) mit Katheter sehr gering war und sich sogar bei der Verwendung unterschiedlicher Katheter große Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdaten zeigten. So zeigte sich bei Verwendung eines Demers-Katheter die kürzeste Behandlungszeit unter allen Zugangsarten ($170 \pm 4,63$ (165-176) min), die allerdings auch mit dem kleinsten bestrahlten Volumen von 237,5 ml einherging. Der Shaldon-Katheter lag bei der Behandlungszeit mit einer durchschnittlichen Zeit von 217 min zwischen der Behandlungsdauer mit peripherem Zugang (199 min) und der mit Portzugang (261 min) während das bestrahlte Volumen (263 ml) ungefähr dem Volumen, das bei Portzugang bestrahlt wurde (269,6 ml), entsprach. Allerdings ergaben sich höhere Komplikationsraten von insgesamt 35,29% (bei peripherem Zugang n= 311 (20,06%)).

Ständer und Kollegen (Ständer et al., 2007) untersuchten in einem in-vitro-Versuchsaufbau die Durchflussraten von 8 verschiedenen Kathetern und verglichen diese mit den Durchflussraten von in-vivo- Behandlungen, um zu evaluieren, welche Art von Katheter für die ECP-Behandlung zu empfehlen ist. Hierbei zeigten sich große Unterschiede beim Vergleich unterschiedlicher Katheter mit gemessenen Durchflussraten zwischen 16 ml/min und 33,7 ml/min. In ihrer Arbeit kamen sie zu

dem Ergebnis, dass zentralvenöse Katheter mit rundem Lumendurchmesser über 2 mm oder mit einem ovalen Lumen von 1,5 x 3,5 mm und einer maximalen Katheterlänge von 48 cm Flussraten erreichen, die optimal für die Durchführung der ECP sind. Durch die in-vitro Konstruktion und durch die Verwendung von 40% Glukose-Lösung beziehungsweise Wasser anstatt Vollblut, konnten allerdings mögliche Faktoren, die limitierend oder fördernd auf die Durchflussrate wirken, wie zum Beispiel Blutgerinnsel, Proteinablagerungen oder Veränderungen der Materialbeschaffenheit des Katheters durch die Körpertemperatur, nicht in die Analyse miteinbezogen werden.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der Verwendung von unterschiedlichen Kathetern lässt sich anhand der Behandlungsdaten keine Empfehlung aussprechen, ob eine Behandlung mit Katheter Vorteile gegenüber einem Port bietet. Ist allerdings im Vorfeld klar, dass der Patient die ECP-Behandlung nur temporär erhält und ein peripherer Zugang nicht möglich ist, dann sollte die Implantation eines Katheters aufgrund der unkomplizierteren Handhabung in Erwägung gezogen werden. Wird der Katheter extra für die ECP-Behandlung neu implantiert, was häufig durch die malignen Vorerkrankungen der Patienten nicht der Fall ist, so sollte anhand Charakteristika wie Länge des Katheters, Durchmesser des Lumens, geringste Langzeitriskien, Anzahl der Lumina und dadurch erreichbare maximale Durchflussrate, der geeignetste Katheter ausgewählt werden. So erreichten Katheter mit seitlichen Löchern bei Ständer und Kollegen zwar die besten Durchflussraten, zeigten aber in einer anderen Studie das höchste Risiko einer Thrombusentwicklung (Beathard, 2001).

Auch hier sind weitergehende Untersuchungen angezeigt, die die Behandlungsdaten und das Auftreten von Komplikationen bei Verwendung unterschiedlicher Katheter, den Einfluss auf das bestrahlte Volumen und die Patientenzufriedenheit mit dem Katheter, untersuchen. Bei längerfristigem Belassen des ZVKs sollte die Vermeidung und frühzeitige Erkennung von Infektionen sowie die Sicherstellung der korrekten Lage und der Funktion des ZVKs das Ziel sein. Wie bei der Verwendung eines Ports ist für eine möglichst langfristige Nutzung des Katheters eine adäquate Schulung der Patienten, Ärzte und Schwestern obligat. Das Einhalten der hygienischen Vorschriften sollte höchste Priorität haben, um Infektionsvorkommnisse zu vermeiden beziehungsweise zu verringern. Auch hier sollte man sich an die Empfehlungen des RKI (Robert Koch-Institut, 2011) halten.

Bei zentralvenösen Zugängen (ZVK) gelten dabei folgende Empfehlungen:

- regelmäßige Schulungen von Ärzten und Pflegekräften bezüglich der Indikation, Anlage und Pflege zentralvenöser Katheter (Kategorie IA)
- tägliche Inspektion der Verbände und Palpation der Insertionsstelle bei Gazeverbänden (Kategorie IB)
- bei Druckschmerz, Fieber unklarer Ursache oder Sepsis Gazeverband entfernen und Inspektion der Einstichstelle (Kategorie IB)

- bei Verschmutzung, Durchfeuchtung, Ablösung oder Infektionsverdacht sofortiger Verbandswechsel (Kategorie IB)
- aseptisches Vorgehen bei Verbandswechsel mit Applikation von Antiseptika auf die Insertionsstelle (Kategorie II)
- kein routinemäßiger Wechsel zentraler Venenkatheter nach bestimmten Zeitintervallen (Kategorie IA)
- umgehender Wechsel von Kathetern, die unter eingeschränkt aseptischen Notfallbedingungen gelegt wurden (Kategorie IB)
- tägliche Prüfung der Indikation eines zentralen Venenkatheters obligat (Kategorie IB)
- sofortige Entfernung des Katheters und gegebenenfalls Neuanlage an anderer Stelle bei sichtbarer Entzündung an der Eintrittsstelle beziehungsweise bei Tunnelinfektion (Kategorie IB)
- bei klinischem Verdacht auf Katheter-assoziierte Infektion und bei unauffälliger Insertionsstelle differenziertes Vorgehen in Abhängigkeit von mikrobiologischen und klinischen Gesichtspunkten und Beachtung der Empfehlungen entsprechender Fachgesellschaften
- Spülung der Katheter mit steriler physiologischer Elektrolytlösung (Kategorie IA)
- keine Spülung mit verdünnten Antibiotika- und/oder Heparinlösungen und keine Anwendung der „antibiotic lock technique“ (Kategorie III)

Für Hämodialysekatheter, zu denen auch der Shaldon- und der Demerskatheter zählen, werden außerdem folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- Wenn eine längere Liegedauer des Katheters abzusehen ist, sollten getunnelte Katheter bevorzugt werden (Kategorie IB).
- Kathetermaterial bei getunnelten Kathetern sollte bevorzugt Silikon sein (Kategorie II).
- Implantation der getunnelten Katheter in einem Eingriffsraum unter Einhaltung aller für eine OP geltenden Hygieneanforderungen (Kategorie IB)
- Vermeidung von Blutabnahmen oder Infusionen über den Katheter, die nicht durch die Behandlung oder durch einen Notfall bedingt sind
- fachgerechte Blockung des Katheters nach der Behandlung, um das Risiko einer Thrombosierung, einer Infektion, einer Blutung sowie einer Luftembolie durch einen nicht ausreichenden Verschluss zu verringern (Kategorie IB)
- kein routinemäßiger Wechsel von Hämodialysekathetern (Kategorie IB)
- bei purulenter Tunnelinfektion sofortige Katheterentfernung (Kategorie IB)
- bei bestätigter Katheter-assoziierte Septikämie im Normalfall Entfernung eines nicht getunnelten Katheters und Neuinsertion an anderer Stelle (Kategorie IB)

- Blockung des Katheters zwischen den Behandlungszyklen mit steriler Heparin/0,9% NaCl-Lösung (Kategorie IB)
- Verschluss der Schenkel mit sterilen Verschlussstopfen (Kategorie IB)

Eine Spülung des Katheters mit Kochsalzlösung (O'Mara et al., 2003), Positionierung des Patienten in Schocklage oder tiefe Inspiration des Patienten können bei schlechten Flussverhältnissen an der Katheterspitze kurzfristig für eine bessere venöse Situation führen.

4.4 Unterschiede zwischen großer Zentrifuge und kleiner Zentrifuge

4.4.1 Behandlungsablauf

Bei Einführung der Behandlung bei einem Patienten sollte aus Sicherheitsaspekten primär erst einmal die kleine Zentrifuge genutzt werden, um sicherzustellen, dass der Patient das extrakorporale Volumen verträgt. Eine Ausnahme stellen Patienten mit einem Hämatokrit von $>42\%$ dar. Diese sollten sofort mit einer großen Zentrifuge behandelt werden, da andernfalls technische Probleme des ECP-Geräts auftreten können. Demgegenüber müssen Patienten mit einem Hämatokrit $<34\%$ immer mit einer kleinen Zentrifuge behandelt werden. Im weiteren Verlauf sollte exploriert werden, ob sich eine Reduktion der Zyklen durch Gebrauch der großen Zentrifugenschale erreichen lässt. Diese bietet den Vorteil, dass das Vollblut besser getrennt wird und dadurch die Photoaktivierungszeit und damit auch die Behandlungszeit kürzer ist. Wesentlich ist hier eine gute Schulung der verantwortlichen Ärzte und Schwestern, die anhand des Geschlechts, des Körperbaus, des Hämatokrits, des geschätzten Blutvolumens und der Kranken- und Behandlungsvorgeschichte des Patienten zu entscheiden haben, welche Zentrifugenglocke zu verwenden ist.

Ein Großteil der in Mannheim durchgeführten Behandlungen wurde mit einer kleinen Zentrifugenschale, die ein Blutvolumen von 125 ml fassen kann und mit der die ECP in 6 Zyklen abläuft, durchgeführt. Allerdings bietet die große Zentrifuge einige Vorteile. Unter anderem ist das ECP-Gerät ursprünglich zur Verwendung einer 225 ml-Zentrifugenschale entwickelt worden. Durch die geringere Anzahl von Sammelzyklen ergibt sich bei Gebrauch der großen Zentrifuge eine kürzere Behandlungszeit. Außerdem resultiert aus der Verringerung der Zyklenanzahl eine längere Verweildauer des gesammelten Vollbluts in der Zentrifuge, da es bei gleichbleibender Durchflussrate länger dauert, bis die Zentrifuge, die ein größeres Fassungsvermögen als die kleine Zentrifugenschale aufweist, gefüllt ist. Daraus lässt sich folgern, dass die Trennung des Vollblutes in seine Bestandteile verbessert wird. Dies spiegelt sich auch in der kürzeren Photoaktivierungszeit und dem etwas höheren bestrahlten Volumen bei Verwendung der großen Zentrifuge wider.

Laut dem Hersteller Therakos spielt es für das Volumen, das letztendlich bestrahlt wird, allerdings keine Rolle, ob man sich für die große oder die kleine Zentrifuge entscheidet (persönliche Mitteilung von Frau Nassira Mrabou, Therakos). Auch hier

stellt sich deshalb wieder die Frage, inwieweit durch Verwendung der großen Zentrifuge mehr Zellen bestrahlt werden beziehungsweise inwieweit diese Differenz an bestrahltem Volumen einen Unterschied in der therapeutischen Effizienz macht. Dies sollte durch weitere Studien evaluiert werden.

4.4.2 Aufgetretene Komplikationen

Die Komplikationshäufigkeit bei Verwendung der kleinen Glocke betrug 19,58 % (n=349 bei insgesamt 1782 Behandlungen; davon peripher n=1550 und Port n=232) während Behandlungen mit großer Zentrifuge bei 10,81% (n=24 bei insgesamt 222 Behandlungen; peripher n=215 und Port n=7) der Behandlungen Komplikationen zeigten (p=0,0866). Hier zeigte sich die Tendenz, dass Behandlungen mit großer Zentrifuge weniger häufiger durch Komplikationen unterbrochen wurden. Es kann vermutet werden, dass diese Differenz durch eine Patientenselektion zustande kommt. Vor der Behandlung wird von den verantwortlichen Ärzten anhand der oben genannten Parameter individuell entschieden, welche Glockengröße genommen wird. Demzufolge findet eine Vorselektion der Patienten statt. Die 14 Patienten, die im Verlauf mit der großen Zentrifugenglocke behandelt wurden, zeigten einen besseren Allgemeinzustand und hatten die Behandlungen mit der kleinen Zentrifugenglocke im Vorfeld gut vertragen. Für die Patienten hingegen, die schon mit der kleinen Zentrifugenglocke viele Komplikationen zeigten, wurde eine Behandlung mit der großen Zentrifuge gar nicht erst in Erwägung gezogen.

4.5 Fettwerte bei der ECP

Die ECP und hierbei vor allem der Schritt der Detektion des optimalen Hämatokrits am Ende jedes Sammelzyklus kann durch zu hohe Fettwerte im Blut des Patienten beeinträchtigt werden. Beim Vergleich der Behandlungsdaten bei Patienten mit unterschiedlich hohen Triglyceridwerten stellte sich bei unseren Untersuchungen nur die Durchflussrate bei Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten als geringer heraus. Die Flussrate, die bei der Apherese erreicht werden kann, lässt sich theoretisch durch das Gesetz von Hagen-Poiseuille abschätzen:

$$[Q=(\frac{r^4\Delta P}{n8L})]$$

Dadurch ergibt sich, dass Flüssigkeiten mit einer höheren Viskosität schlechtere Fließeigenschaften haben als solche mit geringerer Viskosität. Dies zeigt sich auch durch die höhere Anzahl an Verschlussalarmen bei den Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten (20 versus 4 in der Patientengruppe mit niedrigen Triglyceridwerten). Einen Einfluss auf die restlichen Behandlungsdaten, wie zum Beispiel die Photoaktivierungszeit oder Behandlungszeit, zeigte sich hingegen bei unseren Patienten nicht. Allerdings wurden in die Auswertung stichprobenartig nur jeweils 3 Patienten miteingeschlossen. Daher ist es möglich, dass die Ergebnisse von patientenspezifischen Unterschieden beeinflusst wurden.

Auch in der Literatur ist der Einfluss des undurchsichtigen Plasmas, zum Beispiel durch Hypertriglyceridämie, Hyperbilirubinämie oder Hypercholesterinämie, auf die ECP- Behandlung noch nicht ausreichend untersucht. Der heutige Kenntnisstand ist der, dass durch das undurchsichtige Plasma der Anstieg der Erythrozytenschicht zu früh angezeigt und dadurch das Sammeln des buffy coats zu früh begonnen wird. Das Resultat ist eine beträchtliche Verringerung der bestrahlten Zellen im Photoaktivierungsmodul. Des Weiteren wird auch die Photoaktivierung beeinträchtigt, da tendenziell ein zu hoher Hämatokritwert im Photoaktivierungsmodul berechnet wird. Inwieweit die Hypertriglyceridämie allerdings einen Einfluss auf die Effektivität der Behandlung hat, muss in Zukunft untersucht werden. Bis dahin kann empfohlen werden, Patienten, die mit einer Hypertriglyceridämie oder Hypercholesterinämie zur ECP-Behandlung kommen, durch Fasten oder Medikation auf normale Fettwerte einzustellen.

4.6 Der Hämatokrit und die manuelle Rückführung

Das ECP-Gerät wurde entwickelt, um Patienten mit CTCL mit einem einmaligen Zyklus à 2 aufeinanderfolgenden Behandlungen pro Monat zu behandeln. Heute werden jedoch auch Patienten behandelt, die kürzere Intervalle zwischen ihren Behandlungen benötigen. Vor allem Patienten mit GvHD müssen außerdem gleichzeitig kontinuierlich Immunsuppressiva einnehmen. Sowohl die Verkürzung der Behandlungszwischenräume als auch die Medikation kann einen Einfluss auf die Hämatokritwerte haben, da bei automatischem Behandlungsablauf der ECP-Behandlung bei kleiner Zentrifuge ca. 50 cm² und bei großer Zentrifuge ca. 70 cm² Vollblut im System verbleiben. Die Hämatokritwerte der untersuchten Patienten zeigten zwar starke interindividuelle Schwankungen in ihren Hämatokritwerten mit Unterschieden bis zu 14 Prozentpunkten, doch war keine Tendenz eines kontinuierlichen Abfall des Hämatokrits über den gesamten Behandlungsverlauf zu erkennen. Ein Abfall des Hämatokrits sollte insofern vermieden werden, als zwischen dem Hämatokrit und dem extrakorporalen Blutvolumen, das benötigt wird, um einen Sammelzyklus abzuschließen, eine negative Korrelation besteht. Das heißt, je niedriger der Hämatokritwert ist, desto höher fällt das zu erwartende extrakorporale Blutvolumen aus. Die manuelle Rückführung des verbleibenden Volumens stellt eine Möglichkeit dar, Abfälle des Hämatokritwertes zu vermeiden beziehungsweise zu verringern.

In der Universitätsmedizin Mannheim wurde nach der Empfehlung von Therakos die manuelle Rückführung eingeführt. Insgesamt wurde bei etwa 50% aller Behandlungen manuell zurückgeführt. Vor allem bei Patienten mit kardiologischen, nephrologischen und vaskulären Vorerkrankungen (Lungeninsuffizienz, kongestive Herzfehler, Niereninsuffizienz, Ödemkrankheit) ist hierbei zu beachten, dass der Patient durch die manuelle Rückführung der verbleibenden Erythrozyten, die mit Kochsalzlösung gemischt sind, ein um 80-100 ml größeres Gesamtflüssigkeitsvolumen erhält. Auch hier ist eine gute Schulung des Personals

indiziert, das bei Bedarf die Rücklaufrate dieses Blutes verringern muss, um eine Volumenüberlastung zu vermeiden.

4.7 Einschränkungen dieser Arbeit

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten der durchgeführten ECP-Behandlungen im Universitätsklinikum Mannheim seit dem 5. Juli 2001. Für die Analyse wurden hauptsächlich ECP-Protokolle verwendet, die ab Juli 2002 zur Dokumentation eingeführt wurden. Im zeitlichen Verlauf wurden die Protokollvordrucke zweimalig erweiterung beziehungsweise verbessert. So wurden manche Behandlungsvariablen, wie zum Beispiel die Durchflussrate, nicht von Anfang an, sondern erst im weiteren Verlauf dokumentiert. Des Weiteren war die Dokumentation der einzelnen Komplikationen nicht im Protokoll vorgegeben, sondern wurde von Ärzten und den ECP-Schwestern individuell dokumentiert. Je nach Erfahrung, individueller Dokumentationsweise, Bewertung der Situation und Lösungsmöglichkeiten der Komplikation durch den verantwortlichen Arzt oder die verantwortliche ECP-Schwester fand eine kürzere oder ausführlichere Dokumentation der aufgetretenen Komplikationen statt.

Das Patientenkollektiv von 52 Patienten bestand aus unterschiedlich großen Untergruppen:

- Gesamtkollektiv: 52 Patienten (Behandlungen n= 2038)
- Peripherer Zugang und kleine Zentrifuge: 52 Patienten (n=1550)
- Peripherer Zugang und große Zentrifuge: 14 Patienten (n=215)
- Portzugang und kleine Zentrifuge: 7 Patienten (n=232)
- Portzugang und große Zentrifuge: 2 Patienten (n=7)
- Katheter und kleine Zentrifuge: 4 Patienten (n=34)

Um dieses Ungleichgewicht, was die Anzahl der Behandlungen angeht, in der Datenanalyse miteinzubeziehen, wurde bei der Analyse des t-Tests und des Mann-Whitney-U-Tests nach der Anzahl der Behandlungen gewichtet.

4.8 Empfehlung und Ausblick

Wesentlich bei der Behandlung mit der ECP ist immer eine erneute Bewertung des klinischen Zustandes eines Patienten bei sich wiederholenden Behandlungstagen. Flüssigkeitsverlust, schwankende Hämatokritwerte, Änderungen der Erythrozytenmorphologie beispielsweise durch Medikamente und der Allgemeinzustand des Patienten haben einen Einfluss auf die Reaktion des Patienten auf die Behandlung. Durch die gegebene Vorsicht und das Miteinbeziehen dieser Parameter in die Entscheidungsfindung können unerwünschte Ereignisse vermieden und das Wohlbefinden und die Zufriedenheit der Patienten während der Behandlung gesteigert werden.

Resultierend aus unseren Daten ist weiterhin eine Behandlung der Patienten über einen peripheren Zugang zu empfehlen, da dieser aus Aspekten der Sicherheit für den Patienten zu bevorzugen ist. Auch die Behandlungsdaten sprechen dafür, die Behandlung, wenn möglich, peripher durchzuführen. Bei Unmöglichkeit der peripheren Punktion sollte man einen Port für die ECP-Behandlung einem Katheter vorziehen, da die Behandlung mit ECP im Vorfeld meistens schon für eine längere Periode geplant ist. Katheter bieten sich nur an, wenn die Behandlungsdauer für Tage bis Wochen geplant ist. Außerdem zeigt der Port bei langen Behandlungszeiten durch seine subkutane Lage eine höhere Sicherheit hinsichtlich Infektionen als der Katheter. Auch die Behandlungsdaten und Komplikationshäufigkeit sprechen bei unseren Daten gegen die Verwendung eines Katheters. Unabhängig davon, ob ein zentralvenöser Katheter oder ein Port zur Anwendung kommen, sollten Hygieneempfehlungen eingehalten werden und das verantwortliche Personal entsprechend geschult werden, um zum Beispiel Infektionen, thrombotische Vorkommnisse und daraus resultierende Explantationen des Portes oder des ZVKs zu vermeiden.

Auf unseren ECP-Protokollen wurden wesentliche Parameter der abgelaufenen Behandlung dokumentiert, wie zum Beispiel die Behandlungszeit, die Photoaktivierungszeit, das bestrahlte Volumen oder das Auftreten von Alarmen und Komplikationen. Zur detaillierten Erfassung der Behandlung sollten gegebenenfalls zukünftig weitere Daten erfasst werden, wie zum Beispiel das maximale extrakorporale Volumen während der Behandlung, der Hämatokritwert des buffy coats oder die Anzahl der bestrahlten Zellen. Um des Weiteren zu untersuchen, wie die Effektivität der ECP-Behandlung verbessert werden kann, bedarf es weiterer Studien, die eine Entnahme von Proben aus dem Behandlungsbeutel und dem Blut der behandelten Personen beinhalten.

Eine aktuelle Studie (Liu et al., 2013) untersucht zum Beispiel den Zusammenhang zwischen der Anzahl an Lymphozyten, Monozyten, Erythrozyten und Thrombozyten im peripheren Blut und der Anzahl dieser Zellen im gesammelten buffy coat. Durch Bestimmung eines kompletten Blutbilds vor Durchführung der ECP-Behandlung und Bestimmung der Zellzahl in Proben aus dem buffy coat konnte hierbei gezeigt werden, dass sowohl die Lymphozyten- als auch die Monozytenzahl im peripheren Blut statistisch signifikant mit der Anzahl an Lymphozyten und Monozyten im buffy coat korrelierte. Außerdem konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das CELLEX™ Photopherese-System deutlich konzentriertere buffy coats ansammelt und etwa doppelt so viele Lymphozyten und Monozyten im buffy coat anreichert als das UVAR® XTS™ ECP-System.

Ein Miterfassen weiterer Parameter und die genaue Untersuchung der praktischen Durchführung der ECP würde es also erlauben, den Behandlungsablauf zu optimieren und gegebenenfalls erlauben, prognostische Parameter für die Effektivität der ECP-Behandlung festzulegen. Um Empfehlungen aussprechen zu können, welche Art von Port beziehungsweise Katheter gegebenenfalls zu bevorzugen ist, wäre es außerdem indiziert, weitere Vergleiche der Behandlungen mit peripherem

und zentralvenösem Zugang durchzuführen und Daten von Behandlungen mit unterschiedlichen Ports auszuwerten.

Durch die wahrscheinlich in Zukunft stärkere Nutzung des ECP-Gerätes der 3. Generation (THERAKOS™ CELLEX™), das nicht nur das extrakorporale Volumen während der Behandlung, sondern auch die Zeitdauer, in der sich das Volumen außerhalb des Körpers befindet, verringert, könnte es von Vorteil sein, eine weniger strengere Indikation für die Anlage eines Ports für die Behandlung mit der ECP zu stellen. Denn bei Durchführung der ECP-Behandlung mit der 2-Nadel Konfiguration können die Anzahl hypotensiver Vorkommnisse reduziert werden und Patienten oder Kinder mit einem geringeren Gewicht behandelt werden. Die 2-Nadel Konfiguration könnte durch das Vorhandensein eines Portes erleichtert werden, da es sich, vor allem bei Kindern oder bei Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand, als schwierig erweisen könnte, an beiden Armen einen geeigneten peripheren Zugang zu finden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten 25 Jahren haben zahlreiche Studien gezeigt, dass die ECP eine wirksame und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapieform darstellt. Seit 1987 hat sich die ECP-Behandlung als Therapie des CTCL und der GvHD, aber auch anderer immunologisch bedingter Erkrankungen etabliert. Allerdings gibt es nur sehr wenige Studien, die die praktische Durchführung der ECP untersuchen. Bis jetzt gibt es keine Literatur, die Behandlungsparameter bei der ECP-Behandlung mit Portzugang auswertet. Empfehlungen oder Richtlinien, wann die Implantation eines Portes indiziert und welche Art von Port für die ECP-Behandlung gegebenenfalls zu bevorzugen ist, fehlen.

Diese Arbeit untersucht den Behandlungsablauf der ECP im klinischen Alltag im Universitätsklinikum Mannheim und vergleicht die Behandlungsdaten und aufgetretenen Komplikationen bei Behandlungen mit peripher- und zentralvenösem Zugang. Ausgewertet wurden hierfür die Protokolle von insgesamt 2038 ECP-Behandlungen, die 52 Patienten in der Zeit zwischen Juli 2001 und November 2010 mit dem UVAR® XTST™ ECP-System von Therakos im Universitätsklinikum Mannheim erhielten. Auf diesen Behandlungsprotokollen wurden die durchschnittliche Durchflussrate jedes Zyklus, das Behandlungsvolumen jedes Zyklus, das bestrahlte Endvolumen, die Photoaktivierungszeit, die Behandlungszeit, die gemessenen Blutdruckwerte jedes Zyklus, die verabreichte Heparinmenge, die Therapiezyklusnummer, die durchgeführte Behandlungsanzahl, die Zugangsart und gegebenenfalls während der Behandlung aufgetretene Komplikationen dokumentiert. 29 der behandelten Patienten litten an einem CTCL, 15 Patienten an einer chronischen GvHD, 4 Patienten an einer BO, 2 Patienten an einer exazerbierten Neurodermitis und jeweils 1 Patient an einem Skleromyxödem Arndt-Gottron beziehungsweise an einer generalisierten Morphea. Initial wurde bei jedem Patienten die ECP-Behandlung über einen periphervenösen Zugang begonnen. Indikationen für die Implantation eines zentralvenösen Zugangs stellten schlechte Venenverhältnisse in der Peripherie, gehäuft zu niedrige Flussraten und weitere Komplikationen im Behandlungsverlauf dar. Im Verlauf ihrer ECP-Behandlung wurde bei 7 Patienten ein Port implantiert, sowie bei jeweils 2 Patienten ein Shaldon-Katheter beziehungsweise ein Demers-Katheter.

Die meisten Behandlungen wurden über einen periphervenösen Zugang (n=1765; 86,6% aller Behandlungen) durchgeführt. Eine Zentrifugenglocke mit 125 ml Fassungsvermögen wurde 1550 Mal (76,05%) verwendet, eine Zentrifugenglocke mit 225 ml Fassungsvermögen bei 215 Behandlungen (10,55%). Bei insgesamt 239 (11,73%) Behandlungen kam ein Port zum Einsatz. Dabei lag der Anteil an Behandlungen mit einer kleinen Zentrifugenglocke bei 232 (11,39%) und der mit einer großen Zentrifugenglocke bei 7 (0,34%). Die Gesamtzahl an Behandlungen mit Katheterzugang und kleiner Zentrifugenschale lag bei 34 (1,67%). Von diesen

entfielen 27 Behandlungen (1,33%) auf einen Shaldon-Katheter und 7 (0,34 %) auf einen Demers-Katheter.

Bei Behandlungen mit periphervenösem Zugang zeigte sich eine höhere Durchflussrate und eine längere Photoaktivierungszeit, während Behandlungen mit Port zu einem größeren bestrahlten Volumen, zu einer längeren Behandlungszeit und höheren systolischen Blutdruckdifferenzen führten. Die meisten Komplikationen, wie zum Beispiel den Behandlungsablauf betreffende Komplikationen oder Nebenwirkungen, kamen bei Portzugang im Vergleich zum peripheren Zugang nicht häufiger vor. Allerdings traten im Verlauf der ECP-Behandlung Port-spezifische Komplikationen, wie eine Portinfektion (n=2), auf.

Beim Vergleich der Behandlungen mit unterschiedlichen Zentrifugenglockengrößen zeigte sich ein größeres bestrahltes Volumen und eine kürzere Behandlungs- und Photoaktivierungszeit bei Verwendung der großen Zentrifugenglocke.

In dieser Arbeit bestätigte sich, dass die ECP eine gut verträgliche und nebenwirkungsarme Therapie darstellt. Nebenwirkungen wie Unwohlsein (n=13), hypo- (n=13) und hypertensive (n=7) Episoden, Schwindel, Kopfschmerzen, Dyspnoe (jeweils n=4), Fieber oder ein metallischer Geschmack im Mund (jeweils n=3) traten selten auf und waren meistens selbstlimitierend. Neben den genannten Nebenwirkungen beeinflussten technische Komplikationen den Behandlungsablauf. Bei 385 (18,9%) Behandlungen traten Komplikationen auf. Diese waren nie schwerwiegend oder führten zu einer akuten Gefährdung des Patienten, sondern resultierten eher in einer Verzögerung oder in einem Abbruch der Behandlung. Probleme mit dem vaskulären Zugang (9,62% aller Behandlungen) stellten die häufigste Komplikation und den wichtigsten limitierenden Faktor bei der Durchführung der ECP-Behandlung dar.

Resultierend aus unseren Daten ist weiterhin eine Behandlung der Patienten über einen peripheren Zugang zu empfehlen, da die Behandlung über einen Port keine Vorteile zeigte und Langzeitkomplikationen eines Ports potentiell lebensbedrohlich sein können. Bei Unmöglichkeit der peripheren Punktion sollte man einen Port für die ECP-Behandlung einem Katheter vorziehen, da der Port durch seine subkutane Lage eine höhere Sicherheit hinsichtlich Infektionen bietet. Bei der ECP-Behandlung über einen zentralvenösen Zugang sollten Hygieneempfehlungen eingehalten werden und das verantwortliche Personal entsprechend geschult werden, um Infektionen, thrombotische Vorkommnisse und daraus resultierende Explantationen des Portes oder des ZVKs zu vermeiden. Außerdem ist eine erneute Bewertung des klinischen Zustandes eines Patienten bei sich wiederholenden Behandlungstagen obligat, da Parameter wie Flüssigkeitsverlust, schwankende Hämatokritwerte, Änderungen der Erythrozytenmorphologie durch Medikamente oder der Allgemeinzustand des Patienten eine Rolle bei der Reaktion des Patienten auf die ECP-Behandlung spielen.

Ein Miterfassen weiterer Parameter in der Zukunft, wie zum Beispiel das maximale extrakorporale Volumen während der Behandlung, der Hämatokritwert des buffy coats oder die Anzahl der bestrahlten Zellen, würde es erlauben, die praktische

Durchführung der ECP in Zukunft weiter und genauer zu untersuchen. Um Empfehlungen aussprechen zu können, welche Art von Port gegebenenfalls zu bevorzugen ist, wäre es außerdem indiziert, Daten von Behandlungen mit unterschiedlichen Ports auszuwerten. Außerdem sollte untersucht werden, ob die Unterschiede, die in dieser Arbeit beim Vergleich der Behandlungen mit periphervenösem und zentralvenösem Zugang gefundenen wurden, einen Einfluss auf den therapeutischen Effekt der ECP haben können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Agar, N.S., Wedgeworth, E., Crichton, S., Mitchell, T.J., Cox, M., Ferreira, S., Robson, A., Calonje, E., Stefanato, C.M., Wain, E.M., et al. (2010). Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, 4730-4739.

Andreu, G., Leon, A., Heshmati, F., Tod, M., Menkes, C.J., Baudelot, J., and Laroche, L. (1994). Extracorporeal photochemotherapy: evaluation of two techniques and use in connective tissue disorders. *Transfus Sci* 15, 443-454.

Arepally, G.M., and Ortel, T.L. (2006). Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *The New England journal of medicine* 355, 809-817.

Assaf, C., Gellrich, S., Steinhoff, M., Nashan, D., Weiße, F., Dippel, E., Coors, E., Stein, A., Gollin, P., Henke, U., et al. (2007). Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *Jddg* 5, 662-668.

Aubin, F., and Mousson, C. (2004). Ultraviolet light-induced regulatory (suppressor) T cells: an approach for promoting induction of operational allograft tolerance? *Transplantation* 77, S29-31.

Axelrod, P.I., Lorber, B., and Vonderheid, E.C. (1992). Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 267, 1354-1358.

Bachelez, H., Bioul, L., Flageul, B., Baccard, M., Moulonguet-Michau, I., Verola, O., Morel, P., Dubertret, L., and Sigaux, F. (1995). Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements with the use of the polymerase chain reaction in cutaneous lesions of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Archives of dermatology* 131, 1027-1031.

Baird, K., and Wayne, A.S. (2009). Extracorporeal photo-apheresis for the treatment of steroid-resistant graft versus host disease. *Transfus Apher Sci* 41, 209-216.

Barbetakis, N., Asteriou, C., Kleontas, A., and Tsilikas, C. (2011). Totally implantable central venous access ports. Analysis of 700 cases. *J Surg Oncol*.

Barton-Burke, M., Dwinell, D.M., Kafkas, L., Lavalley, C., Sands, H., Proctor, C., and Johnson, E. (2008). Graft-versus-host disease: a complex long-term side effect of hematopoietic stem cell transplant. *Oncology (Williston Park)* 22, 31-45.

Beathard, G.A. (2001). Catheter thrombosis. *Seminars in dialysis* 14, 441-445.

Bertness, V., Kirsch, I., Hollis, G., Johnson, B., and Bunn, P.A., Jr. (1985). T-cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T-cell lymphomas. *The New England journal of medicine* 313, 534-538.

Biffi, R., Orsi, F., Pozzi, S., Pace, U., Bonomo, G., Monfardini, L., Della Vigna, P., Rotmensz, N., Radice, D., Zampino, M.G., et al. (2009). Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Ann Oncol* 20, 935-940.

Bisaccia, E., Vonderheid, E.C., and Geskin, L. (2009). Safety of a new, single, integrated, closed photopheresis system in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 161, 167-169.

Bladon, J., and Taylor, P. (2008). Extracorporeal photopheresis normalizes some lymphocyte subsets (including T regulatory cells) in chronic graft-versus-host-disease. *Ther Apher Dial* 12, 311-318.

Bladon, J., and Taylor, P.C. (1999). Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients. *British journal of haematology* 107, 707-711.

Bladon, J., and Taylor, P.C. (2006). Extracorporeal photopheresis: a focus on apoptosis and cytokines. *J Dermatol Sci* 43, 85-94.

Boguniewicz, M., and Leung, D.Y. (2011). Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological reviews* 242, 233-246.

Booken, N., Weiss, C., Utikal, J., Felcht, M., Goerdts, S., and Klemke, C.D. (2010). Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon-alpha, PUVA and topical corticosteroids in the management of Sezary syndrome. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 8, 428-438.

Bradford, P.T., Devesa, S.S., Anderson, W.F., and Toro, J.R. (2009). Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 113, 5064-5073.

Brenner, M., Herzinger, T., Berking, C., Plewig, G., and Degitz, K. (2005). Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 21, 157-165.

Carcagnì, M.R., De Aloe, G., D'Ascenzo, G., Rubegni, P., and Fimiani, M. (2008). Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Jddg* 6, 451-457.

Cavaletti, G., Perseghin, P., Dassi, M., Cavarretta, R., Frigo, M., Caputo, D., Stanzani, L., Tagliabue, E., Zoia, C., Grimaldi, M., et al. (2006). Extracorporeal photochemotherapy: a safety and tolerability pilot study with preliminary efficacy results in refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci* 27, 24-32.

Chan, K.W. (2006). Extracorporeal photopheresis in children with graft-versus-host disease. *Journal of clinical apheresis* 21, 60-64.

Cooper, J.D., Billingham, M., Egan, T., Hertz, M.I., Higenbottam, T., Lynch, J., Mauer, J., Paradis, I., Patterson, G.A., Smith, C., et al. (1993). A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 12, 713-716.

Couriel, D., Carpenter, P.A., Cutler, C., Bolanos-Meade, J., Treister, N.S., Gea-Banacloche, J., Shaughnessy, P., Hymes, S., Kim, S., Wayne, A.S., et al. (2006). Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 12, 375-396.

Dall'Amico, R., Rossetti, F., Zulian, F., Montini, G., Murer, L., Andreetta, B., Messina, C., Baraldi, E., Montesco, M.C., Dini, G., et al. (1997). Photopheresis in paediatric patients with drug-resistant chronic graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 97, 848-854.

Del Fante, C., Scudeller, L., Viarengo, G., Bernasconi, P., and Perotti, C. (2012). Response and survival of patients with chronic graft-versus-host disease treated by extracorporeal photochemotherapy: a retrospective study according to classical and National Institutes of Health classifications. *Transfusion* 52, 2007-2015.

Demierre, M.F., Gan, S., Jones, J., and Miller, D.R. (2006). Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer* 107, 2504-2511.

Di Renzo, M., Rubegni, P., Pasqui, A.L., Pompella, G., De Aloe, G., Sbano, P., Cuccia, A., Castagnini, C., Auteri, A., Laghi Pasini, F., et al. (2005). Extracorporeal photopheresis affects interleukin (IL)-10 and IL-12 production by monocytes in patients with chronic graft-versus-host disease. *The British journal of dermatology* 153, 59-65.

Di Renzo, M., Sbano, P., De Aloe, G., Pasqui, A.L., Rubegni, P., Ghezzi, A., Auteri, A., and Fimiani, M. (2008). Extracorporeal photopheresis affects co-stimulatory molecule expression and interleukin-10 production by dendritic cells in graft-versus-host disease patients. *Clin Exp Immunol* 151, 407-413.

Dignan, F.L., Clark, A., Amrolia, P., Cornish, J., Jackson, G., Mahendra, P., Scarisbrick, J.J., Taylor, P.C., Hadzic, N., Shaw, B.E., et al. (2012). Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 158, 30-45.

Dinneen, A.M., and Dicken, C.H. (1995). Scleromyxedema. *Journal of the American Academy of Dermatology* 33, 37-43.

Dippel, E., Gellrich, S., Klemke, C.D., Goerdts, S., and Sterry, W. (2003). [Cutaneous T-cell lymphoma]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 1, 965-980; quiz 981-962.

Dittberner, T., Schottler, E., Ranze, O., Greinacher, A., and Knobler, R. (2002). Heparin-induced thrombocytopenia: a complication in extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *Journal of the American Academy of Dermatology* 47, 452-453.

Dummer, R., Stadler, R., and Sterry, W. (2007). Cutaneous lymphomas. *Jddg* 5, 605-617.

Durani, B.K., Bock, M., and Naher, H. (2001). [Extracorporeal photopheresis--treatment option in scleromyxedema?]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 52, 938-941.

Edelson, R., Berger, C., Gasparro, F., Jegasothy, B., Heald, P., Wintroub, B., Vonderheid, E., Knobler, R., Wolff, K., Plewig, G., et al. (1987). Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *The New England journal of medicine* 316, 297-303.

Elias, P.M., and Schmuth, M. (2009). Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Current allergy and asthma reports* 9, 265-272.

Enomoto, D.N., Mekkes, J.R., Bossuyt, P.M., Yong, S.L., Out, T.A., Hoekzema, R., de Rie, M.A., Schellekens, P.T., ten Berge, I.J., de Borgie, C.A., et al. (1999). Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *Journal of the American Academy of Dermatology* 41, 915-922.

Estenne, M., and Hertz, M.I. (2002). Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 440-444.

Evans, K.G., Troxel, A.B., DeNardo, B.J., Introcaso, C.E., Rook, A.H., and Kim, E.J. (2011). Validity assessment of the cutaneous T-cell lymphoma severity index to predict prognosis in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64, 682-689.

Ferrara, J.L., Levine, J.E., Reddy, P., and Holler, E. (2009). Graft-versus-host disease. *Lancet* 373, 1550-1561.

Ferrara, J.L., and Reddy, P. (2006). Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 43, 3-10.

Filipovich, A.H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J.R., Lee, S.J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., et al. (2005). National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 11, 945-956.

Fimiani, M., Rubegni, P., Pimpinelli, N., Mori, M., De Aloe, G., and Andreassi, L. (1997). Extracorporeal photochemotherapy induces a significant increase in CD36+ circulating monocytes in patients with mycosis fungoides. *Dermatology* 194, 107-110.

Flowers, M.E., Apperley, J.F., van Besien, K., Elmaagacli, A., Grigg, A., Reddy, V., Bacigalupo, A., Kolb, H.J., Bouzas, L., Michallet, M., et al. (2008). A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 112, 2667-2674.

Foss, F.M., DiVenuti, G.M., Chin, K., Sprague, K., Grodman, H., Klein, A., Chan, G., Stiffler, K., and Miller, K.B. (2005). Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone marrow transplantation* 35, 1187-1193.

Foss, F.M., Gorgun, G., and Miller, K.B. (2002). Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone marrow transplantation* 29, 719-725.

Gambichler, T. (2009). Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res* 301, 197-203.

Garban, F., Drillat, P., Makowski, C., Jacob, M.C., Richard, M.J., Favrot, M., Sotto, J.J., Bensa, J.C., and Cahn, J.Y. (2005). Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica* 90, 1096-1101.

Glew, W.B., McKeever, G., Roberts, W.P., Malinin, G., and Nigra, T.P. (1980). Photochemotherapy and the eye: photoprotective factors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 78, 243-254.

Godby, A., Bergstresser, P.R., Chaker, B., and Pandya, A.G. (1998). Fatal scleromyxedema: report of a case and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 38, 289-294.

Gottlieb, S.L., Wolfe, J.T., Fox, F.E., DeNardo, B.J., Macey, W.H., Bromley, P.G., Lessin, S.R., and Rook, A.H. (1996). Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *Journal of the American Academy of Dermatology* 35, 946-957.

Gottron, H.A. (1954). Skleromyxödem. (Eine eigenartige Erscheinungsform von Myxothesaurodermie). *Arch Derm Syph (Berl)* 199, 71-91.

Greinix, H.T., Socie, G., Bacigalupo, A., Holler, E., Edinger, M.G., Apperley, J.F., Schwarz, T., Ullrich, S.E., Albert, M.L., Knobler, R.M., et al. (2006). Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone marrow transplantation* 38, 265-273.

Greinix, H.T., Volc-Platzer, B., Rabitsch, W., Gmeinhardt, B., Guevara-Pineda, C., Kalhs, P., Krutmann, J., Honigsmann, H., Ciovica, M., and Knobler, R.M. (1998). Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood* 92, 3098-3104.

Grundmann, S.A., and Beissert, S. (2012). Modern aspects of phototherapy for atopic dermatitis. *Journal of allergy* 2012, 121797.

Gupta, A.K., and Anderson, T.F. (1987). Psoralen photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 17, 703-734.

Hakim, F., Fowler, D.H., Shearer, G.M., and Gress, R.E. (2001). Animal models of acute and chronic graft-versus-host disease. *Curr Protoc Immunol* Chapter 4, Unit 4 3.

Hautmann, A.H., Wolff, D., Hahn, J., Edinger, M., Schirmer, N., Ammer, J., Holler, B., Landfried, K., Hautmann, M.G., Ahrens, N., et al. (2012). Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHD: Results of treatment with the COBE Spectra System. *Bone marrow transplantation*.

Heald, P.W., Perez, M.I., and Gasparro, F.P. (1990). Dosage guidelines: extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *Archives of dermatology* 126, 1369.

Hillen, U., Meyer, S., Schadendorf, D., and Kremens, B. (2010). Photopheresis in pediatric patients with low-body weight using the UVAR XTS system. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 8, 32-37.

Hwang, S.T., Janik, J.E., Jaffe, E.S., and Wilson, W.H. (2008). Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Lancet* 371, 945-957.

Ignatov, A., Hoffman, O., Smith, B., Fahlke, J., Peters, B., Bischoff, J., and Costa, S.D. (2009). An 11-year retrospective study of totally implanted central venous access ports: complications and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol* 35, 241-246.

Ishiji, T., Takagi, Y., and Niimura, M. (2001). Cutaneous lymphomas in Tokyo: analysis of 62 cases in a dermatology clinic. *International journal of dermatology* 40, 37-40.

Jacob, M.C., Manches, O., Drillat, P., Richard, M.J., Plumas, J., Chaperot, L., Hegelhofer, H., Garban, F., Gressin, R., Favrot, M., et al. (2003). Quality control for the validation of extracorporeal photopheresis process using the Vilbert-Lourmat UV-A irradiation's system. *Transfus Apher Sci* 28, 63-70.

Jagasia, M.H., Savani, B.N., Stricklin, G., Engelhardt, B., Kassim, A., Dixon, S., Chen, H., Chinratanalab, W., Goodman, S., Greer, J.P., et al. (2009). Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP). *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15, 1288-1295.

Jaksch, P., Scheed, A., Keplinger, M., Ernst, M.B., Dani, T., Just, U., Nahavandi, H., Klepetko, W., and Knobler, R. (2012). A prospective interventional study on the use

of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 31, 950-957.

Just, U., and Knobler, R. (2009). Extrakorporale Photopherese. *Der Hautarzt* 4, 337-344.

Karrer, S. (2003). [Cutaneous graft-versus-host disease]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 54, 465-480; quiz 481-462.

Kaye, F.J., Bunn, P.A., Jr., Steinberg, S.M., Stocker, J.L., Ihde, D.C., Fischmann, A.B., Glatstein, E.J., Schechter, G.P., Phelps, R.M., Foss, F.M., et al. (1989). A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *The New England journal of medicine* 321, 1784-1790.

Kempf, W., and Burg, G. (2005). Maligne Lymphome der Haut. In *Dermatologie und Venerologie*, O. Braun-Falco, G. Plewig, H. Wolff, W. Burgdorf, and M. Landthaler, eds., pp. 1366-1385.

Kim, Y.H., Liu, H.L., Mraz-Gernhard, S., Varghese, A., and Hoppe, R.T. (2003). Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Archives of dermatology* 139, 857-866.

Kim, Y.H., Willemze, R., Pimpinelli, N., Whittaker, S., Olsen, E.A., Ranki, A., Dummer, R., and Hoppe, R.T. (2007). TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 110, 479-484.

Klemke, C.-D. (2008). Mycosis fungoides. *CME Dermatol* 3, 106-122.

Klemke, C.D. (2009). Untersuchungen zur Diagnostik, Prognose, Immunologie und Apoptoseresistenz des kutanen T-Zell-Lymphoms. *Medizinische Habilitationsschrift*. Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg.

Klemke, C.D., Goerdts, S., Schrama, D., and Becker, J.C. (2006). New insights into the molecular biology and targeted therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 4, 395-406.

- Klemke, C.D., Mansmann, U., Poenitz, N., Dippel, E., and Goerdts, S. (2005). Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *The British journal of dermatology* 153, 118-124.
- Knobler, E., Warmuth, I., Cocco, C., Miller, B., and Mackay, J. (2002). Extracorporeal photochemotherapy--the Columbia Presbyterian experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 18, 232-237.
- Knobler, R., Barr, M.L., Couriel, D.R., Ferrara, J.L., French, L.E., Jaksch, P., Reinisch, W., Rook, A.H., Schwarz, T., and Greinix, H. (2009). Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *Journal of the American Academy of Dermatology* 61, 652-665.
- Knobler, R., Berlin, G., Calzavara-Pinton, P., Greinix, H., Jaksch, P., Laroche, L., Ludvigsson, J., Quaglino, P., Reinisch, W., Scarisbrick, J., et al. (2014). Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 28 Suppl 1, 1-37.
- Knobler, R.M., French, L.E., Kim, Y., Bisaccia, E., Graninger, W., Nahavandi, H., Strobl, F.J., Keystone, E., Mehlmauer, M., Rook, A.H., et al. (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 54, 793-799.
- Knobler, R.M., and Trautinger, F. (1996). Parenteral administration of 8-methoxypsoralen. *Br J Clin Pharmacol* 42, 404.
- Korber, A., Franckson, T., Grabbe, S., and Dissemond, J. (2007). Successful therapy of scleromyxoedema Arndt-Gottron with low-dose intravenous immunoglobulin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 21, 553-554.
- Krasagakis, K., Dippel, E., Ramaker, J., Owsianowski, M., and Orfanos, C.E. (1998). Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. *Dermatology* 196, 309-315.
- Krasagakis, K., Zouboulis, C.C., Owsianowski, M., Ramaker, J., Trautmann, C., Tebbe, B., and Orfanos, C.E. (1996). Remission of scleromyxoedema following treatment with extracorporeal photopheresis. *The British journal of dermatology* 135, 463-466.
- Kreis, H., Loehberg, C.R., Lux, M.P., Ackermann, S., Lang, W., Beckmann, M.W., and Fasching, P.A. (2007). Patients' attitudes to totally implantable venous access port systems for gynecological or breast malignancies. *Eur J Surg Oncol* 33, 39-43.

Krieg, T. (2005). Sklerodermie. In *Dermatologie und Venerologie*, O. Braun-Falco, G. Plewig, H. Wolff, W. Burgdorf, and M. Landthaler, eds. (Springer), pp. 476-489.

Kusztal, M., Klak, R., Krajewska, M., Boratynska, M., Patrzalek, D., and Klinger, M. (2011). Application of extracorporeal photopheresis in kidney transplant recipients: technical considerations and procedure tolerance. *Transplantation proceedings* 43, 2941-2942.

Kuzel, T.M., Roenigk, H.H., Jr., and Rosen, S.T. (1991). Mycosis fungoides and the Sezary syndrome: a review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 9, 1298-1313.

Lamberg, S.I., and Bunn, P.A., Jr. (1979). Cutaneous T-cell lymphomas. Summary of the Mycosis Fungoides Cooperative Group-National Cancer Institute Workshop. *Archives of dermatology* 115, 1103-1105.

Lang, E., and Goos, M. (1986). [Internal disease findings in Arndt-Gottron scleromyxedema]. *Dtsch Med Wochenschr* 111, 820-823.

Lansigan, F., and Foss, F.M. (2010). Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs* 70, 273-286.

Lee, G., and Arepally, G.M. (2012). Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *Journal of clinical apheresis* 27, 117-125.

Lee, K.H., and Garro, J., Jr. (1989). Engineering aspects of extracorporeal photochemotherapy. *The Yale journal of biology and medicine* 62, 621-628.

Lee, S.J. (2005). New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood* 105, 4200-4206.

Levy, M.L. (2007). Atopic dermatitis: understanding the disease and its management. *Current Medical Research and Opinion* 23, 3091-3103.

Liu, C., Shah, K., Dynis, M., Eby, C.S., and Grossman, B.J. (2013). Linear relationship between lymphocyte counts in peripheral blood and buffy coat collected during extracorporeal photopheresis. *Transfusion*.

Lopez, F., Parker, P., Nademanee, A., Rodriguez, R., Al-Kadhimi, Z., Bhatia, R., Cohen, S., Falk, P., Fung, H., Kirschbaum, M., et al. (2005). Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biology*

of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 11, 307-313.

Lopez, L., Wierzbicka-Hainaut, E., Villers, A., and Guillet, G. (2009). [Efficacy of intravenous immunoglobulin in Arndt-Gottron scleromyxedema]. *Ann Dermatol Venereol* 136, 330-336.

Lucid, C.E., Savani, B.N., Engelhardt, B.G., Shah, P., Clifton, C., Greenhut, S.L., Vaughan, L.A., Kassim, A., Schuening, F., and Jagasia, M. (2010). Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone marrow transplantation*.

Maeda, A. (2009). Extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol Sci* 54, 150-156.

Maeda, A., Schwarz, A., Bullinger, A., Morita, A., Peritt, D., and Schwarz, T. (2008). Experimental extracorporeal photopheresis inhibits the sensitization and effector phases of contact hypersensitivity via two mechanisms: generation of IL-10 and induction of regulatory T cells. *J Immunol* 181, 5956-5962.

Maeda, A., Schwarz, A., Kernebeck, K., Gross, N., Aragane, Y., Peritt, D., and Schwarz, T. (2005). Intravenous infusion of syngeneic apoptotic cells by photopheresis induces antigen-specific regulatory T cells. *J Immunol* 174, 5968-5976.

Marks, D.I., and Fox, R.M. (1991). Mechanisms of photochemotherapy-induced apoptotic cell death in lymphoid cells. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire* 69, 754-760.

Marks, D.I., Rockman, S.P., Oziemski, M.A., and Fox, R.M. (1990). Mechanisms of lymphocytotoxicity induced by extracorporeal photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. *The Journal of clinical investigation* 86, 2080-2085.

Maurer, J.R. (1997). The Lung Following Transplantation. In *The Lung :Scientific Foundations*, R.G. Crystal, J.B. West, E.R. Weibel, and P.J. Barnes, eds. (Lippincott-Raven).

McKenna, K.E., Whittaker, S., Rhodes, L.E., Taylor, P., Lloyd, J., Ibbotson, S., and Russell-Jones, R. (2006). Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *The British journal of dermatology* 154, 7-20.

McLeod, B.C., Sniecinski, I., Ciavarella, D., Owen, H., Price, T.H., Randels, M.J., and Smith, J.W. (1999). Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion* 39, 282-288.

Meigel, W. (2005). Muzinosen. In *Dermatologie und Venerologie*, O. Braun-Falco, G. Plewig, H. Wolff, W. Burgdorf, and M. Landthaler, eds. (Springer), pp. 1139-1149.

Nashan, D., Faulhaber, D., Stander, S., Luger, T.A., and Stadler, R. (2007). Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *The British journal of dermatology* 156, 1-10.

O'Mara, N.B., Ali, S., Bivens, K., Sherman, R.A., and Kapoian, T. (2003). Efficacy of tissue plasminogen activator for thrombolysis in central venous dialysis catheters. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis* 7, 130-134.

Olsen, E., Vonderheid, E., Pimpinelli, N., Willemze, R., Kim, Y., Knobler, R., Zackheim, H., Duvic, M., Estrach, T., Lamberg, S., et al. (2007). Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 110, 1713-1722.

Owsianowski, M., Gollnick, H., Siegert, W., Schwerdtfeger, R., and Orfanos, C.E. (1994). Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. *Bone marrow transplantation* 14, 845-848.

Pavletic, S.Z., Martin, P., Lee, S.J., Mitchell, S., Jacobsohn, D., Cowen, E.W., Turner, M.L., Akpek, G., Gilman, A., McDonald, G., et al. (2006). Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 12, 252-266.

Platzbecker, U., Illmer, T., Schaich, M., Freiberg-Richter, J., Helwig, A., Plettig, R., Jenke, A., Ehninger, G., and Bornhauser, M. (2001). Double lumen port access in patients receiving allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 28, 1067-1072.

Prince, H.M., Whittaker, S., and Hoppe, R.T. (2009). How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 114, 4337-4353.

Prinz, B., Michelsen, S., Pfeiffer, C., and Plewig, G. (1999). Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 40, 577-582.

Radenhausen, M., Michelsen, S., Plewig, G., Bechara, F.G., Altmeyer, P., and Hoffmann, K. (2004). Bicentre experience in the treatment of severe generalised atopic dermatitis with extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol* 31, 961-970.

Richardson, S.K., Lin, J.H., Vittorio, C.C., Kim, E.J., Yoon, J.S., Junkins-Hopkins, J., and Rook, A.H. (2006). High clinical response rate with multimodality immunomodulatory therapy for Sezary syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma* 7, 226-232.

Ring, J., and Darsow, U. (2005). Atopie und atopisches Ekzem. In *Dermatologie und Venerologie*, O. Braun-Falco, G. Plewig, H. Wolff, W. Burgdorf, and M. Landthaler, eds. (Springer), pp. 381-387.

Robert Koch-Institut (2011). Anforderungen an die Hygiene bei Punktionen und Injektionen. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 54, 1135-1144.

Rodgers, H.C., Liddle, K., Nixon, S.J., Innes, J.A., and Greening, A.P. (1998). Totally implantable venous access devices in cystic fibrosis: complications and patients' opinions. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 12, 217-220.

Rongioletti, F., and Rebora, A. (2001). Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *Journal of the American Academy of Dermatology* 44, 273-281.

Rubegni, P., Cuccia, A., Sbano, P., Cevenini, G., Carcagni, M.R., D'Ascenzo, G., De Aloe, G., Guidi, S., Guglielmelli, P., Marotta, G., et al. (2005). Role of extracorporeal photochemotherapy in patients with refractory chronic graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 130, 271-275.

Salvaneschi, L., Perotti, C., and Torretta, L. (2000). Adverse effects associated with extracorporeal photochemotherapy. *Transfusion* 40, 121.

Sand, M., Bechara, F.G., Sand, D., Radenhausen, M., Tomi, N.S., Altmeyer, P., and Hoffmann, K. (2007). Extracorporeal photopheresis as a treatment for patients with severe, refractory atopic dermatitis. *Dermatology* 215, 134-138.

Scarisbrick, J. (2009). Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *Clin Exp Dermatol* 34, 757-760.

Scarisbrick, J.J., Taylor, P., Holtick, U., Makar, Y., Douglas, K., Berlin, G., Juvonen, E., and Marshall, S. (2008). U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *The British journal of dermatology* 158, 659-678.

Schiller, M., Klemke, C.-D., Arnold, A., Booken, N., Hanneken, S., Hölzle, E., Kaatz, M., Schwarz, T., Weichenthal, M., and Hillen, U. (2011). S1 Leitlinie - extrakorporale Photopherese. Stand: 30.11.2011. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013072l_S1_ECP_Extrakorporale_Photo pherese_2011_11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013072l_S1_ECP_Extrakorporale_Photo%20pherese_2011_11.pdf), letzter Zugriff: 08.07.2014.

Schooneman, F. (2003). Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfus Apher Sci* 28, 51-61.

Seaton, E.D., Szydlo, R.M., Kanfer, E., Apperley, J.F., and Russell-Jones, R. (2003). Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. *Blood* 102, 1217-1223.

Shapiro, P.E., and Pinto, F.J. (1994). The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *The American journal of surgical pathology* 18, 645-667.

Shelat, S.G. (2010). Practical considerations for planning a therapeutic apheresis procedure. *The American journal of medicine* 123, 777-784.

Socie, G., Stone, J.V., Wingard, J.R., Weisdorf, D., Henslee-Downey, P.J., Bredeson, C., Cahn, J.Y., Passweg, J.R., Rowlings, P.A., Schouten, H.C., et al. (1999). Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *The New England journal of medicine* 341, 14-21.

Sokolowska-Wojdylo, M., Wenzel, J., Gaffal, E., Lenz, J., Speuser, P., Erdmann, S., Abuzahra, F., Bowman, E., Roszkiewicz, J., Bieber, T., et al. (2005). Circulating clonal CLA(+) and CD4(+) T cells in Sezary syndrome express the skin-homing chemokine receptors CCR4 and CCR10 as well as the lymph node-homing chemokine receptor CCR7. *The British journal of dermatology* 152, 258-264.

Stadler, R., Assaf, C., Klemke, C.D., Nashan, D., Weichenthal, M., Dummer, R., and Sterry, W. (2008). Short German guidelines: cutaneous lymphomas. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 6 Suppl 1, S25-31.

Stadler, R., Assaf, C., Klemke, C.D., Nashan, D., Weichenthal, M., Dummer, R., and Sterry, W. (2013). Brief S2k guidelines--Cutaneous lymphomas. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 11 Suppl 3, 19-28, 20-30.

Ständer, H., Neugebauer, F., Schneider, S.W., Luger, T.A., and Schiller, M. (2007). Extracorporeal photopheresis with permanent subcutaneous right atrial catheters. *Jddg* 5, 1112-1118.

Stern, R.S., Liebman, E.J., and Vakeva, L. (1998). Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *Journal of the National Cancer Institute* 90, 1278-1284.

Stevens, S.R., Baron, E.D., Masten, S., and Cooper, K.D. (2002). Circulating CD4+CD7- lymphocyte burden and rapidity of response: predictors of outcome in the treatment of Sezary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides with extracorporeal photopheresis. *Archives of dermatology* 138, 1347-1350.

Suchin, K.R., Cucchiara, A.J., Gottlieb, S.L., Wolfe, J.T., DeNardo, B.J., Macey, W.H., Bromley, P.G., Vittorio, C.C., and Rook, A.H. (2002). Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Archives of dermatology* 138, 1054-1060.

Teichgräber, U., Pfitzmann, R., and Hofmann, H. (2011). Central venous port systems as an integral part of chemotherapy. *Dtsch Arztebl Int* 108, 147–154.

Therakos (1998). *Therakos Bedienungshandbuch XTS System* (Johnson & Johnson, Inc).

Trautinger, F., Knobler, R., Willemze, R., Peris, K., Stadler, R., Laroche, L., D'Incan, M., Ranki, A., Pimpinelli, N., Ortiz-Romero, P., et al. (2006). EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 42, 1014-1030.

Travnik, R., Beckers, M., Wolff, D., Holler, E., Landthaler, M., and Karrer, S. (2011). Graft-versus-Host-Disease (GvHD) – ein Update. *Der Hautarzt*.

van Doorn, R., Dijkman, R., Vermeer, M.H., Starink, T.M., Willemze, R., and Tensen, C.P. (2002). A novel splice variant of the Fas gene in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Res* 62, 5389-5392.

van Doorn, R., Van Haselen, C.W., van Voorst Vader, P.C., Geerts, M.L., Heule, F., de Rie, M., Steijlen, P.M., Dekker, S.K., van Vloten, W.A., and Willemze, R. (2000). Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Archives of dermatology* 136, 504-510.

Vidulich, K.A., Talpur, R., Bassett, R.L., and Duvic, M. (2009). Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *International journal of dermatology* 48, 243-252.

Vogt, T. (2005). Entzündliche Erkrankungen: Papulöse und lichenoide Erkrankungen. In *Dermatologie und Venerologie*, O. Braun-Falco, G. Plewig, H. Wolff, W. Burgdorf, and M. Landthaler, eds., pp. 498-513.

Vonderheid, E.C., Bernengo, M.G., Burg, G., Duvic, M., Heald, P., Laroche, L., Olsen, E., Pittelkow, M., Russell-Jones, R., Takigawa, M., et al. (2002). Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *Journal of the American Academy of Dermatology* 46, 95-106.

Vonderheid, E.C., Zhang, Q., Lessin, S.R., Polansky, M., Abrams, J.T., Bigler, R.D., and Wasik, M.A. (1998). Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 38, 207-220.

Voss, C.Y., Fry, T.J., Coppes, M.J., and Blajchman, M.A. (2010). Extending the horizon for cell-based immunotherapy by understanding the mechanisms of action of photopheresis. *Transfus Med Rev* 24, 22-32.

Wehrli, G. (2011). Therapeutic apheresis instrumentation. *Journal of clinical apheresis* 26, 286-290.

Wolff, D., Schleuning, M., von Harsdorf, S., Bacher, U., Gerbitz, A., Stadler, M., Ayuk, F., Kiani, A., Schwerdtfeger, R., Vogelsang, G.B., et al. (2011). Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17, 1-17.

Wollina, U., Oelzner, S., Looks, A., Hipler, U.C., Knoll, B., Lange, D., Balogh, A., Merkel, U., Hein, G., Oelzner, P., et al. (1999). [Progressive systemic sclerosis - treatment results of extracorporeal photopheresis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 50, 637-642.

Wolnicka-Glubisz, A., Fraczek, J., Skrzeczynska-Moncznik, J., Friedlein, G., Mikolajczyk, T., Sarna, T., and Pryjma, J. (2010). Effect of UVA and 8-methoxypsoralen, 4, 6, 4'-trimethylangelicin or chlorpromazine on apoptosis of lymphocytes and their recognition by monocytes. *J Physiol Pharmacol* 61, 107-114.

Wood, K.J., and Sakaguchi, S. (2003). Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nature reviews Immunology* 3, 199-210.

Worel, N., and Leitner, G. (2012). Clinical Results of Extracorporeal Photopheresis. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie* 39, 254-262.

Xia, C.Q., Campbell, K.A., and Clare-Salzler, M.J. (2009). Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T cells by apoptotic cells. *Curr Opin Organ Transplant* 14, 338-343.

Yamashita, K., Horwitz, M.E., Kwatema, A., Nomicos, E., Castro, K., Sokolic, R., Foster, S.F., Garofalo, M., Choi, U., Ryherd, M., et al. (2006). Unique abnormalities of CD4(+) and CD8(+) central memory cells associated with chronic graft-versus-host disease improve after extracorporeal photopheresis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 12, 22-30.

Yoo, E.K., Rook, A.H., Elenitsas, R., Gasparro, F.P., and Vowels, B.R. (1996). Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *The Journal of investigative dermatology* 107, 235-242.

Zic, J.A., Stricklin, G.P., Greer, J.P., Kinney, M.C., Shyr, Y., Wilson, D.C., and King, L.E., Jr. (1996). Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 35, 935-945.

7 TABELLARISCHER ANHANG

Tab. 12: ISCL/EORTC - Klassifikation von Mycosis fungoides und Sézary Syndrom (Olsen et al., 2007)

Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	Begrenzte Patches, Papeln und/oder Plaques, die mehr als 10% der Hautoberfläche ausmachen a) Makulae b) Plaque ±Makulae
T2	Patches, Papeln und/oder Plaques, die mehr als 10% der Körperoberfläche bedecken a) Makulae b) Plaque ±Makulae
T3	Ein oder mehrere Tumoren (≥1cm)
T4	Erythrodermie (≥80% der Körperoberfläche)
N: Lymphknoten	
N0	Keine klinisch abnormen peripheren Lymphknoten, Biopsie nicht erforderlich
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN 0-2), (Dutch grade 1) a) Klon negativ b) Klon positiv
N2	Klinisch palpable Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN 3) (Dutch grade 2) c) Klon negativ d) Klon positiv
N3	Tastbare Lymphknoten, histologischer Nachweis eines CTCL (NCILN4), (Dutch grade 3-4), Klon positiv oder negativ
Nx	Klinisch abnorme Lymphknoten, keine histologische Bestätigung
B: peripheres Blut	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (<5%) a) Klon negativ b) Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (>5%) a) Klon negativ b) Klon positiv
B2	Große Tumorlast (≥ 1000/ml Sézary-Zellen mit positivem Klon)
M: Viszerale Organe	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung

**Tab. 13: Staging von MF und SS nach ISCL/EORTC
(Olsen et al., 2007)**

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
II	1, 2	1, 2	0	0, 1
IIB	3	0-2	0	0, 1
III	4	0-2	0	0, 1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2



Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim



PHOTOPHERESE-
BEHANDLUNGSPROTOKOLL

KLINIK FÜR DERMATOLOGIE
VENEROLOGIE UND ALLEROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. S. GOERDT

Diagnose: _____
Therapiezyklus: _____
Behandlungstag: _____
Aktuelles HCT %: _____ Datum: _____

XTS SN: _____ Chrgnr. NACL 0,9%: _____ Exp.: _____
Lampenstunden: _____ Chrgnr. NACL 0,9%: _____ Exp.: _____
Gerättestunden: _____ Chrgnr. Heparin: _____ Exp.: _____
Blutausflusstest: _____ Chrgnr. UVADEX: _____ Exp.: _____

Zentrifugenglocke: ☐ 125 max. 6 Zyklen Chrgnr. _____ Exp.: _____
☐ 225 max. 3 Zyklen

Zyklusnr./ Zeit	Vital- zeichen	Durchfl. rate	Beh. volumen	Bemerkungen
Vor				Anschlussstelle
1				
2				
3				
4				
5				
6				
Nach				

XTS NACL 0.9% : _____ ml. UVA DEX: _____ ml.
XTS Antikoagulans: _____ ml. Photoaktivierungszeit: _____ min.
Zusätzl. Volumen: _____ ml. Verstrichene Zeit: _____ std. _____ min.
Summe: _____ ml.
Restflüssigkeit - 100 ml.
Man. Rückführung _____
Summe: _____ ml.
Verabreichtes 15.000 IE /
Heparin: 500 NACL 0,9%

8 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name: Jasmin Désirée Hambsch
Geburtsdatum: 31. Dezember 1988
Geburtsort: Mannheim
Familienstand: ledig

SCHULISCHER WERDEGANG

Sept. 1995 – Febr. 1999 Almenhof-Grundschule Mannheim
Febr. 1999 – Juni 2007 Moll-Gymnasium Mannheim, allgemeinbildend
Juni 2007 Allgemeine Hochschulreife

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

Sept. 2007 – Mai 2014 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
Sept. 2009 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
Okt. 2009 – Jan. 2013 Hauptstudium
Febr. 2013- Jan.2014 Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Mannheim
Mai 2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
Juni 2014 Approbation als Ärztin

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Claus-Detlev Klemke danke ich für die hervorragende Betreuung während der Fertigstellung dieser Arbeit, für die vom ihm investierte Zeit und für die hilfreichen und konstruktiven Anregungen, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beitrugen.

Ein großes Dankeschön gilt auch den ECP-Schwestern in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des Universitätsklinikums Mannheim, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mir stets bereitwillig Antworten auf Fragen zu der praktischen Durchführung der ECP gaben.

Frau Büttner von der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung möchte ich ganz herzlich für die Hilfestellung und Tipps bei der Auswertung der Daten mit SAS danken.

Ebenso möchte ich Frau Priv.- Doz. Dr. med. Nina Booken für die Bereitstellung einiger Patientendaten sowie den restlichen Mitgliedern der Lymphomgruppe des Universitätsklinikums in Mannheim für die konstruktiven Diskussionsrunden in der wöchentlichen Laborbesprechung meinen Dank aussprechen.

Ein besonderer Dank gilt außerdem meinen Vater Rolf, meinem Bruder Nico und meiner Oma Maria, denen diese Arbeit gewidmet ist, für ihre Unterstützung und ihr Verständnis während meines Medizinstudiums und während des Erstellens dieser Arbeit.